

**Modifizierte Methoden der Massenspektrometrie
für die Ermittlung der pulmonalen Diffusionskapazität.
Beurteilung von Spätergebnissen bei Patienten nach
Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie im
Erwachsenenalter**

Wilhelm Röder
—

1980
—

Ludwigs-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Medizinische Klinik I Direktor: Professor Dr. G. Riecker
Abteilung für Pulmonologie (Leiter: Prof. Dr.med. G.Fruhmann)

Modifizierte Methoden der Massenspektrometrie für
die Ermittlung der pulmonalen Diffusionskapazität.
Beurteilung von Spätergebnissen bei Patienten nach
Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie im
Erwachsenenalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

vorgelegt von
Wilhelm Röder
aus Pilgramsreuth

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München:

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Fruhmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Riecker

Dekan: Professor Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1980



Auszugsweise vorgetragen anlässlich der
83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin,
Wiesbaden, April 1977
und der
Tagung der Gesellschaft für Lungen- und Atmungsforschung,
Bochum, Dezember 1979.

GLIEDERUNG

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1 Geschichtliche Entwicklung	1
1.2 Aufgabenstellung	3
2. <u>METHODIK</u>	4
2.1 Neue massenspektrometrische Meßmethoden in der Lungenfunktionsdiagnostik	4
2.1.1 Geräteaufwand	4
2.1.2 Ermittlung der CO-Diffusionskapazität mit der Ein-Atemzug-Methode	6
2.1.2.1 Grundlagen der Messung	6
2.1.2.2 Ablauf der Messung	8
2.1.2.3 Auswertung der Messung	10
2.1.3 Ermittlung der CO-Diffusionskapazität im Rückatmungsverfahren	14
2.1.3.1 Grundlagen der Messung	14
2.1.3.2 Ablauf der Messung	14
2.1.3.3 Auswertung der Messung	16
2.1.4 Ein-Atemzugtest der Stickstoffauswaschung	22
2.1.4.1 Grundlagen der Messung	22
2.1.4.2 Ablauf der Messung	22
2.1.4.3 Auswertung der Messung	23
2.2 Verwendete herkömmliche Meßtechniken	25
2.2.1 Ganzkörperplethysmographie	25
2.2.2 CO-Diffusionsmessung nach der Sammelmethode	26
2.2.3 Blutgasanalyse	26
2.2.4 Ergospirometrie	27
2.3 Meßprogramm	27
2.3.1 Erproben der klinischen Anwendbarkeiten der entwickelten Methoden	27
2.3.1.1 Single-Breath-Diffusionskapazität für C ¹⁸ O	27
2.3.1.1.1 Messungen an Normalpersonen	27
2.3.1.1.2 Vergleich mit der herkömmlichen Technik	30
2.3.1.2 Rückatmungsverfahren	31
2.3.1.3 Closing Volume	32
2.3.2 Messungen an Patienten mit Fallot'scher Tetralogie	33
2.3.2.1 Beschreibung des Kollektivs	33
2.3.2.2 Durchführung des Meßprogramms	37
2.3.3 Rechnerorientierte Auswertung der massenspektrometrischen Daten	38
2.3.4 Statistische Verarbeitung der Meßdaten	40
2.3.4.1 Grundgesamtheit und Stichprobe	40
2.3.4.2 Mittelwert und Verteilung	41
2.3.4.3 Vergleich zweier Stichproben	41
2.3.4.4 Korrelation und Regression	42

3.	<u>ERGEBNISSE</u>	43
3.1	Anwendbarkeit der neuen Meßmethoden	43
3.1.1	DLCO-SB	43
3.1.1.1	Messungen an Normalpersonen	43
3.1.1.2	Vergleich mit der Sammelmethodik	52
3.1.2	DLCO-RB	60
3.1.2.1	Abhängigkeit von verschiedenen Atemgrößen	60
3.1.2.2	Erstellung von Sollwerten	61
3.1.2.3	Reproduzierbarkeit der Messung der DLCO-RB	71
3.1.2.4	Korrelation der DLCO-RB mit den anderen Methoden zur Bestimmung der DLCO	74
3.1.3	Diffusionsmessung im Verlauf klinischer Erkrankungen	79
3.1.3.1	Goodpasture-Syndrom	79
3.1.3.2	Viruspneumonie mit bakterieller Superinfektion	83
3.2	Lungenfunktion nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Erwachsenenalter	86
3.2.1	Spirometrie und Atemmechanik	86
3.2.2	Closing Volume	89
3.2.3	Diffusionskapazität	92
3.2.4	Ergospirometrie und Bestimmung der Blutgase	95
4.	<u>DISKUSSION</u>	104
4.1	Methodenkritik	104
4.1.1	Gerätekritik	104
4.1.2	Kritik des Parameters "CO-Diffusionskapazität"	105
4.1.3	Vorteile der neuen Meßmethoden	108
4.1.3.1	Vergleich der Einatemzugmethoden	109
4.1.3.2	C18O-Rückatmungsverfahren	112
4.1.4	Literaturvergleich der Normwerte	117
4.1.5	Anwendung der neuen Methoden bei Patienten mit Ventilationsstörungen	125
4.1.6	Messung der Stickstoffauswaschung	127
4.2	Beurteilung der Lungenfunktion nach Spätkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie	128
4.2.1	Festgestellte Einschränkungen der Lungenfunktion	128
4.2.2	Literaturvergleich	131
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	135
6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	139



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0078

WICHTIGE VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (CO-Gastransfer der Lunge)
DLCO-SB	DLCO im Einatemzugverfahren (Single-Breath)
DLCO-RB	DLCO im Rückatmungsverfahren (Rebreathing)
DLCO-SS	DLCO bei normaler Atmung (Steady-State)
DLC ¹⁸ O	massenspektrometrisch mit einem Isotop bestimmte DLCO
DLCO-ETS	DLCO nach der Alveolargassammelmethode (bisher üblich)
VK	Vitalkapazität
TK	Totalkapazität
RV	Residualvolumen
FRC	Funktionelle Residualkapazität
CV	Closing Volume (Phase 4 der Stickstoffauswaschkurve)
CC	Closing Capacity (CV + RV)
$\Delta N_2/1$	Anstieg des Alveolarplateaus (Phase 3 der Stickstoffauswaschkurve)
R	Resistance, Atemwegwiderstand
AST	Atemstoßtest, Tiffeneau-Index
KOF	Körperoberfläche in m ²
$\bar{x}$	Mittelwert
s	Standardabweichung der Einzelwerte
s _M	Standardfehler des Mittelwertes
SEE	Standardfehler einer Korrelation
r	Korrelationskoeffizient

1. EINLEITUNG

1.1 GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG

Bereits im Jahre 1910 erklärte THOMSON /86/ das Prinzip der Stoffanalyse durch Massenspektrometrie. An eine Verwendung dieser Meßtechnik in der Lungenfunktionsdiagnostik war jedoch noch nicht zu denken, als etwa zur gleichen Zeit A. und M. KROGH /42/ die Bestimmung der pulmonalen Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) vorschlugen, um eine weitere aussagekräftige respiratorische Funktionsgröße zu erhalten. Dabei litt gerade diese erste "Breath-Holding"-Methode, außer an der Schwierigkeit des Atemmaneuvers, vor allem auch an der langsamen und ungenauen Gasanalytik.

Für medizinische Untersuchungen wurde die Massenspektrometrie erstmals im Jahre 1948 von HUNTER, STACY und HITCHCOCK /34/ eingesetzt. Man erkannte den Vorteil dieser verzögerungsfreien und präzisen Methode und setzte sie in der Folgezeit in immer größerem Umfang in der Atem- und Kreislaufphysiologie ein.

Die Einführung von Infrarot-Meßgeräten zur Gasanalyse ermöglichte ab 1950 die Weiterentwicklung und den routinemäßigen Einsatz der Bestimmung der DLCO. FORSTER /29/

und OGILVIE /63/ verbesserten die "Breath-Holding"-Technik. Sie bestimmten das Residualvolumen ihrer Patienten mit Hilfe der Verdünnung eines dem Inspirationsgas beigemischten, nicht diffusiblen Edelgases und konnten so die Atemübung des Patienten wesentlich vereinfachen.

Etwa gleichzeitig verfolgten FILLEY et al /28/ einen anderen Grundgedanken der Kroghs und entwickelten eine Methode zur Bestimmung der DLCO im "Steady-State"-Fließgleichgewicht. KRUHOFFER /44/ beschrieb eine "Rebreathing"-Technik zur Messung der DLCO in einem geschlossenen System.

Eine Verwendung massenspektrometrischer Meßmethoden bei der Ermittlung der DLCO scheiterte jedoch lange Zeit daran, daß sich die Massenzahlen von Kohlenmonoxid und Stickstoff decken, und somit eine massenspektrometrische CO-Analyse bei gleichzeitig vorhandenem Stickstoff nicht möglich ist.

Diese Schwierigkeit konnte erst in den letzten Jahren überwunden werden, indem man das normale Kohlenmonoxid durch Isotope ersetzte (MUYSERS und SMIDT /61/). Die Isolierung des natürlich vorhandenen stabilen Sauerstoffisotops mit der Massenzahl 18 ermöglichte die Herstellung eines Kohlenmonoxids mit der Massenzahl 30, das vom Stickstoff (Masse 28) getrennt werden kann.

1.2 AUFGABENSTELLUNG

Aufgabe dieser Arbeit war es, in einem methodischen Teil

- a) Meßtechniken zur massenspektrometrischen Bestimmung der DLCO unter Verwendung des stabilen Isotops $C^{18}O$ zu erarbeiten.
- b) Bei einer Reihe von Normalpersonen die Methode zu prüfen und Normalwerte zu erstellen.
- c) Die erhaltenen Meßwerte mit den Ergebnissen herkömmlicher Verfahren zu vergleichen.
- d) Die Möglichkeit der Bestimmung des "Closing Volume" durch kontinuierliche Analyse der Stickstoffauswaschung zu erproben.

Im klinischen Teil der Arbeit wird die Lungenfunktion eines Kollektivs von Patienten nach Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie untersucht, wobei besonders die erhöhte Aussagekraft der entwickelten Methoden berücksichtigt wurde.

2. METHODIK

2.1 NEUE MASSENSPEKTROMETRISCHE MESSMETHODEN IN DER LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTIK

2.1.1 GERÄTEAUFWAND

Kernstück der verwendeten Meßeinheit ist der MGA 1100 der Firma Perkin-Elmer. Es handelt sich um ein vollautomatisches Massenspektrometer von hoher Linearität, Genauigkeit und Schnelligkeit. Kontinuierlich werden geringe Mengen Gas (ca. 1 ml/sec) angesaugt, ein geringer Teil davon wird im Hochvakuum durch Elektronenstoß ionisiert, die Ionen werden beschleunigt, fokussiert, im magnetischen Feld nach ihrer Masse getrennt und von festinstallierten Kollektoren aufgefangen. Direkt aus dem Kollektorverstärker erhält man eine Anzeige der Partialdrücke oder über eine Ratioschaltung den Prozentanteil der einzelnen Gaskomponenten. Dabei ist es möglich, den Wasserdampfdruck der gesättigt angesaugten Gasproben zu berücksichtigen. Der MGA 1100 arbeitet mit einer Ionengetterpumpe, während andere Massenspektrometer mit Turbomolekular- oder Öldiffusionspumpen ausgestattet sind.

Das verwendete Gerät besaß Kollektoren für die Gase O_2 , N_2 , CO_2 , He und $C^{18}O$. Die Verzögerung des zweistufigen Einlaßsystems betrug maximal 250 msec. Der MGA 1100 gewährt

Linearität und Anzeigemöglichkeiten über drei Zehnerpotenzen je nach Wahl des Verstärkers im Bereich von 0,001 % (= 10 ppm) bis 100 % Auffanganteil pro Kollektor.

Als Spirometer wurde das "Spirotest III" der Firma Jäger, Würzburg eingesetzt, ein Glockenspirometer mit zwei Glockensystemen (Inhalt je ca. 12 l), direkt anzeigendem Kymographen, sowie Umwälzpumpen, die eine sofortige Durchmischung des Glockeninhalts ermöglichen. Es bietet weiter den Vorteil einer schnellen CO₂-Absorption und die Möglichkeit der Sauerstoffnachregelung. Der Gerätetotraum ohne Gasdurchmischung direkt am Mundstück betrug nach unseren Bestimmungen nur ca. 50 ml.

Zur Aufzeichnung der Gaskonzentrationen während der Atemmanöver benötigt man ein Schreibersystem mit mehreren Kanälen, das folgende Forderung erfüllt. Genauigkeit, Linearität und Einstellgeschwindigkeit der Registriereinheit müssen in dem Maße garantiert sein, daß die Vorteile der schnellen und exakten Gasanalyse mittels Massenspektrometer nicht nachträglich wieder verloren gehen. Nach unseren Erfahrungen ist eine Einstellgeschwindigkeit bis 250 ms pro Vollauschlag ausreichend. Als gut geeignet für die angefallenen Messungen erwies sich der zuletzt verwendete Vierkanalschreiber der Firma Rikadenki (KB Series Multi-Pen-Recorder).

Durch Montage von präzisen Potentiometern am Kymographen des Spirometers ist es möglich, auch die Glockenbewegungen direkt auf den Mehrkanalschreiber zu übernehmen. Die damit erreichte gleichzeitige Registrierung des Atemvolumens und der Konzentrationsverläufe der Atemgase bieten den Vorteil einer sicheren und leichter überschaubaren Auswertung.

Für die Ermittlung des "Closing Volume" benötigten wir zusätzlich einen XY-Schreiber, um die Stickstoffkonzentration gegen das Volumen auftragen zu können.

2.1.2 ERMITTLUNG DER CO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT MIT DER EIN-ATEMZUG-METHODE

2.1.2.1 Grundlagen der Messung

Erstmalig wurde die Methode, in einem Atemzug die pulmonale Diffusionskapazität für CO zu bestimmen, im Jahre 1909 von A. und M. KROGH /42/ beschrieben. Die später von OGILVIE und FORSTER /63/ abgewandelte Methode hat weite Verbreitung gefunden. Auch unsere "Single-Breath"-Messungen bauen auf das bewährte Prinzip.

Es wird davon ausgegangen, daß neben der Ventilation und Perfusion der Lunge eine passive Diffusion des Sauerstoffmoleküls von der Alveole bis zum Erythrozyten für die Oxygenierung des Blutes maßgeblich ist. Dieser Vorgang folgt den Gesetzen des natürlichen Logarithmus. Der Gasaustausch zwischen Alveole und Kapillarblut ist abhängig von der Partialdruckdifferenz, der Löslichkeit des Gases in den zu traversierenden Medien, der Austauschfläche und der Diffusionsstrecke. Diese Größen können nicht getrennt voneinander bestimmt werden. Daher führt BOHR den Begriff der Diffusionskapazität ein, um eine quantitative Meßgröße für den Gasaustausch der Lunge zu schaffen. Er definierte sie als die Gasmenge, die pro Minute je Torr Partialdruckdifferenz aus dem Alveolarraum ins Blut gelangt.

$$DL_{CO-SB} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{alv} - P_{kap}} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{alv}}$$

Da das Blut unter normalen Verhältnissen nur wenig Kohlenmonoxid enthält, verwendet man CO als Meßgas. Man kann so anstelle einer schwer zu ermittelnden Partialdruckdifferenz nur den CO-Partialdruck in der Alveole in die Rechnung eingehen lassen.

Der Unterschied, der zwischen der physiologisch relevanten Sauerstoff- und der gemessenen Kohlenmonoxiddiffusion besteht, läßt sich beschreiben durch das Gesetz von HENRY und DALTON über die Gasdiffusion durch eine poröse Wand, sowie das Gesetz von GRAHAM über die Löslichkeit von Gasen.

Gesetz von HENRY - DALTON

$$D_{O_2} : D_{CO} = \sqrt{MG_{CO}} : \sqrt{MG_{O_2}}$$

Gesetz von GRAHAM

$$D_{O_2} : D_{CO} = \alpha_{O_2} : \alpha_{CO}$$

D = Diffusionsgeschwindigkeit

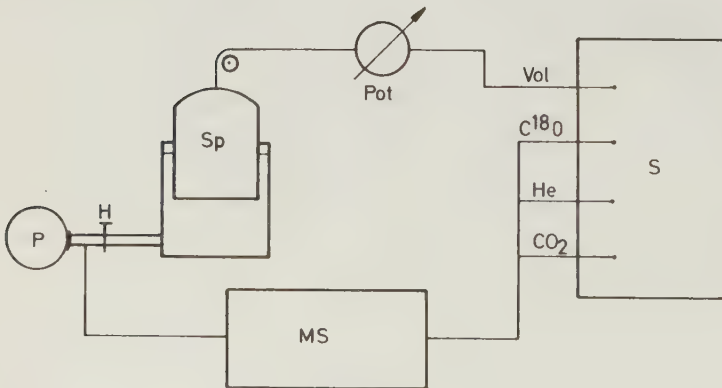
MG = Molekulargewicht

α = Löslichkeitskoeffizient

Die Proportionalitätsfaktoren betragen danach zwischen DL_{O_2} und DL_{CO} 1,23 und zwischen DL_{O_2} und $DL_{C^{18}O}$ 1,27.

2.1.2.2 Ablauf der Messung

Die Meßgeräte werden wie in Abb. 1 angeordnet. Der Proband atmet am Mundstück des Spirometers zunächst Außenluft. Nach einer tiefen Inspiration wird er aufgefordert, maximal zu expirieren. Nun wird der Dreiwegehahn der Glocke geöffnet, die ein Gemisch aus 21 % Sauerstoff, 10 % Helium und 0,2 % $C^{18}O$ in Stickstoff enthält. Davon atmet der Patient möglichst eine volle Vitalkapazität ein, verharrt anschließend etwa 10 sec in Apnoe und expiriert schließlich schnell bis zu Residualvolumen.



Meßanordnung zur Bestimmung der Diffusionskapazität

P Proband am Mundstück

Sp Spirometer

Pot Potentiometer

H Dreiwegehahn

MS Massenspektrometer

S Vierkanalschreiber

Abbildung 1

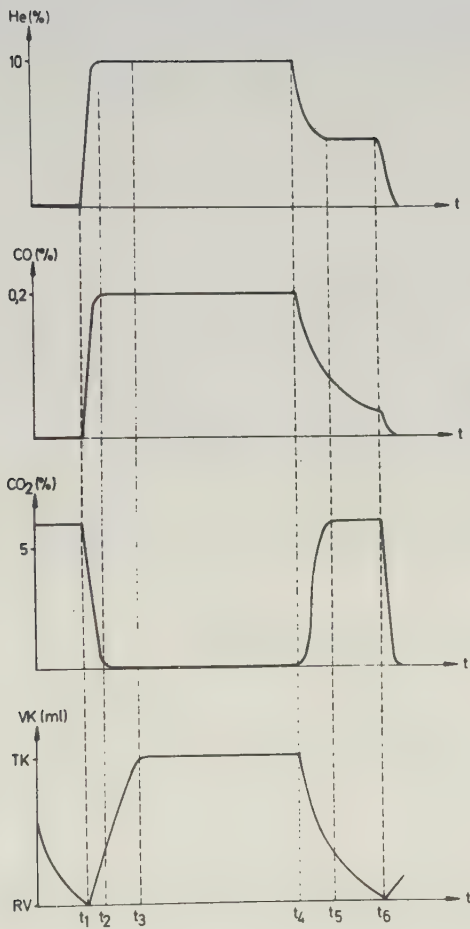


Abbildung 2: Typische Konzentrationsverläufe für Helium, Kohlenmonoxid und Kohlendioxid, sowie die Volumenbewegung bei einer Single-Breath-Messung aufgetragen gegen die Zeit

Während des gesamten Atemmaneuvers saugt das Massenspektrometer vom Mundstück Gasproben an und analysiert sie fortlaufend. Damit erhält man kontinuierliche Verlaufskurven der enthaltenen Gase. Die Volumenschreibung wird direkt vom Kymographen des Spirometers übernommen.

2.1.2.3 Auswertung der Messung

Die Heliumkurve dient zur Ermittlung der "effektiven" Werte von Totalkapazität und Residualvolumen, wie sie von MORTON und OSTENSOE /58/ genannt wurden. Da die Ratio-schaltung des MGA 1100 die Wasserdampfdrücke bereits berücksichtigt, können die Konzentrationswerte der Inspiration und des Alveolarplateaus direkt entnommen und zur Errechnung der Lungenvolumina unter BTPS-Bedingungen verwendet werden.

Es ergibt sich für die Totalkapazität:

$$V_L = V_I \cdot \frac{F_{I \text{ He}}}{F_{A \text{ He}}}$$

Dabei gilt:

- V_L = Gesamtes Lungenvolumen (incl. Totraum)
entspricht bei optimaler Mitarbeit der
Totalkapazität (ml)
- V_I = Inspirationsvolumen, Vitalkapazität (ml)
- $F_{I \text{ He}}$ = Heliumkonzentration des eingeatmeten
Gasgemisches (%)
- $F_{A \text{ He}}$ = Expiratorische Heliumkonzentration nach
Erreichen des Alveolarplateaus (%).

Das Residualvolumen als Differenz von Totalkapazität und Vitalkapazität läßt sich nun leicht ermitteln. Es ist zu berücksichtigen, daß V_L den gesamten Totraum, also auch den Gerätetotraum von 50 ml beinhaltet.

Wie bei anderen Single-Breath-Techniken wird gefordert, daß sich das Kohlenmonoxid wie das Edelgas sofort bei der Einatmung ohne Zeitverlust gleichmäßig in der ganzen Lunge verteilt. Unter dieser Annahme läßt sich durch die folgende einfache Beziehung eine CO-Ausgangskonzentration zu Beginn der Messung errechnen.

$$F_{A \text{ CO}_O} = F_{I \text{ CO}} \cdot \frac{F_{A \text{ He}}}{F_{I \text{ He}}}$$

Dieser ermittelte Wert geht als Anfangskonzentration in die Diffusionsgleichung ein.

Für die Festsetzung des Beginns des Gasaustausches bringt die kontinuierliche Konzentrationsaufzeichnung keine Vorteile, da die Konzentration von Helium und Kohlenmonoxid mit Beginn der Einatmung am Mundstück sofort den Maximalwert erreicht (Zeit t_2 in Abb. 2), während in der Lunge die Einmischung der Gase noch nicht erfolgt ist.

Als Leitwert wurde daher das Volumen verwendet. Entsprechend den Angaben in der Literatur von APHORP /2/ und EMSLANDER /25/ wurde festgesetzt, daß die Diffusionszeit beginnt, nachdem ein Drittel der Vitalkapazität eingeatmet wurde.

Nach Erreichen des Alveolarplateaus der Heliumkurve (t_5 in Abb. 2) kann dagegen der Endpunkt der Diffusion mit den

zugehörigen Konzentrationswerten exakt aus der Kurve entnommen werden. Dieser Punkt der Heliumkurve war in der überwiegenden Zahl der Fälle eindeutig festzulegen. Bei einer Anzahl von Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung jedoch fiel der Heliumgehalt bis zum Ende der Expiration stetig ab. Hier wurde die Kohlendioxidkurve zur Entscheidungshilfe herangezogen.

Mit den so ermittelten Werten läßt sich mit folgender, aus dem Fick'schen Diffusionsgesetz entwickelten Formel die Diffusionskapazität der Lunge berechnen:

$$DLCO-SB = V_L \cdot \frac{60}{t} \cdot \frac{KBS}{B-47} \cdot \ln \frac{F_A CO_O}{F_A CO_t}$$

Abkürzungen:

DLCO-SB	=	Single-Breath-Diffusionskapazität der Lunge (ml/min/mmHg)
VL	=	Volumen der Lunge während der Diffusion, Totalkapazität (ml)
$F_A CO_O$	=	Berechnete CO-Anfangskonzentrationen in der Lunge (%)
$F_A CO_t$	=	Direkt abgelesener Endwert der alveolären CO-Konzentration (%)
t	=	Effektive Apnoe, Diffusionszeit (sec)
KBS	=	Umrechnung von pulmonalen Verhältnissen BTPS auf Standardbedingungen STPD
B-47	=	Äußerer Luftdruck vermindert um den Wasserdampfdruck bei 37°C (mmHg)

Der Faktor KBS ist bei konstanter Temperatur (37°C) nur vom Umgebungsluftdruck abhängig:

$$KBS = \frac{273^{\circ}K}{310^{\circ}K} \cdot \frac{B}{760} \cdot \frac{B-47}{B} = \frac{B-47}{863}$$

Durch Einsetzen in die Diffusionsgleichung ergibt sich folgende Vereinfachung:

$$DLCO-SB = 0,0695 \cdot \frac{V_L}{t} \cdot \frac{F_A CO_O}{F_A CO_t} \text{ (ml/min/mmHg)}$$

Bei Anwendung der neu eingeführten SI-Einheiten empfiehlt sich für die Diffusionskapazität eine Angabe in mmol/min/kPa. Bei Umrechnung ist ein Faktor 0,334 zu berücksichtigen. Damit erhält man schließlich die folgende Formel zur Berechnung der Single-Breath-Diffusionskapazität:

$$DLCO-SB = 0,0232 \cdot \frac{V_L}{t} \cdot \ln \frac{F_A CO_O}{F_A CO_t} \text{ (mmol/min/kPa)}$$

2.1.3 ERMITTLUNG DER CO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT IM RÜCKATMUNGSVERFAHREN

2.1.3.1 Grundlagen der Messung

Als zweite Methode zur Bestimmung der DLCO wurde nicht die weiter verbreitete "Steady-State"-Technik nach FILLEY /28/ sondern ein Rückatmungsverfahren verwendet. Dadurch konnte die CO-Belastung des Probanden und auch der Verbrauch an teurem C¹⁸O in Grenzen gehalten werden. Unsere Methode lehnt sich nur wenig an die eingeführten "Rebreathing"-Techniken an, wie sie von KRUHOFFER /44/, LEWIS /46/ und LAWSON /45/ beschrieben wurden. Vorbild war eher die Bestimmung der DLCO im geschlossenen System, wie sie von SOLVSTEEN /81/ durchgeführt wurde. Es wird vermutet, die Gasaufnahme während mehrerer aufeinanderfolgender Atemzüge zu erfassen. Die Messung erfordert eine ausreichende Einwaschzeit und möglichst gleichmäßige Atmung des Probanden.

2.1.3.2 Ablauf der Messung

Die Messung erfolgt am selben Geräteaufbau wie die Single-Breath-Bestimmung. Das Glockensystem mit dem Mundstück enthält etwa 10 l des oben beschriebenen Gasgemisches. In der zweiten Glocke des Spirotests befindet sich Sauerstoff, die Volumennachregelung ist eingeschaltet. Der Patient wird aufgefordert, durch das Mundstück ruhig und gleichmäßig, aber nicht zu flach ein- und auszuatmen. Nach Öffnen des Hahnes der Glocke beginnt die Helium- und CO-Einwaschung. Das Expirationsgasgemisch gelangt zurück ins Spirometer,

wird dort von der Umwälzpumpe sofort durch den CO_2 -Absorber gepreßt und sehr schnell mit dem in der Glocke verbliebenen Gas vermischt. Der durch die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabsorption entstehende Gasverlust wird kontinuierlich aus der zweiten Glocke ersetzt.

Auch bei dieser Messung analysiert das Massenspektrometer fortlaufend vom Mundstück abgesaugte Gasproben. Die Konzentrationsverläufe werden auf dem Mehrkanalschreiber gegen die Zeit aufgetragen.

Die Rückatmung wird zunächst fortgesetzt, bis sich der Heliumgehalt in Ein- und Ausatmung und damit in Spirometer und Lunge einander angeglichen hat. Nach weiteren zehn Atemzügen wird der Hahn der Glocke geschlossen, die Messung ist beendet. Die gesamte Meßdauer beträgt beim Gesunden weniger als 100 Sekunden. Bei gestörter Ventilation verlängert sich die Einwaschperiode, wir kamen jedoch in allen Fällen mit vier Minuten maximaler Meßzeit aus.

Der Meßablauf bedeutet für den Patienten keine besondere Belastung, da keine anstrengenden Atemübungen von ihm verlangt werden. Die Kohlenmonoxidaufnahme bleibt gering (etwa 10 ml CO pro Messung), das Inspirationsgas enthält immer gleichmäßig ca. 21 % Sauerstoff, und durch die CO_2 -Absorption wird ein zusätzlicher Atemantrieb vermieden.

Diese Methode ist auch geeignet für Untersuchungen unter Hyperventilation oder Belastung.

2.1.3.3 Auswertung

Abbildung 3 zeigt typische Konzentrationsverläufe während einer Messung im Rückatmungsverfahren. Aus der Heliumkurve läßt sich die Funktionelle Residualkapazität des Patienten errechnen:

$$V_{FRC} = \frac{F_{He_o}}{F_{He_t}} \cdot V_{Sp_o} - V_{Sp_{ex}}$$

Dabei gilt:

- V_{FRC} = Funktionelle Residualkapazität
incl. Totraum (ml)
- F_{He_o} = Heliumgehalt im Spirometer vor Meßbeginn (%)
- F_{He_t} = Heliumkonzentration in Spirometer und
Lunge nach vollständiger Einwaschung (%)
- V_{Sp_o} = Spirometervolumen vor Öffnung des Hahnes (ml)
- $V_{Sp_{ex}}$ = gemittelttes endexpiratorisches Spirometer-
volumen (ml)

Der Anfangs- und Endwert der Heliumkonzentration kann gemäß Abb. 3 direkt aus der Kurve abgelesen werden. Die jeweiligen Spirometervolumina zu den verschiedenen Zeitpunkten sind aus dem Bild des Kymgraphen ersichtlich.

Erst nach Abschluß der Durchmischungsvorgänge ist die Berechnung der CO-Aufnahme möglich. Dazu stehen uns normalerweise noch ca. 10 Atemzüge zur Verfügung, davon werden sechs aufeinanderfolgende und möglichst gleichmäßige herangezogen. Die Kohlenmonoxidaufnahme wird als Differenz der im System vorhandenen Gesamtmenge an CO vor und nach diesen Atemzüge berechnet.

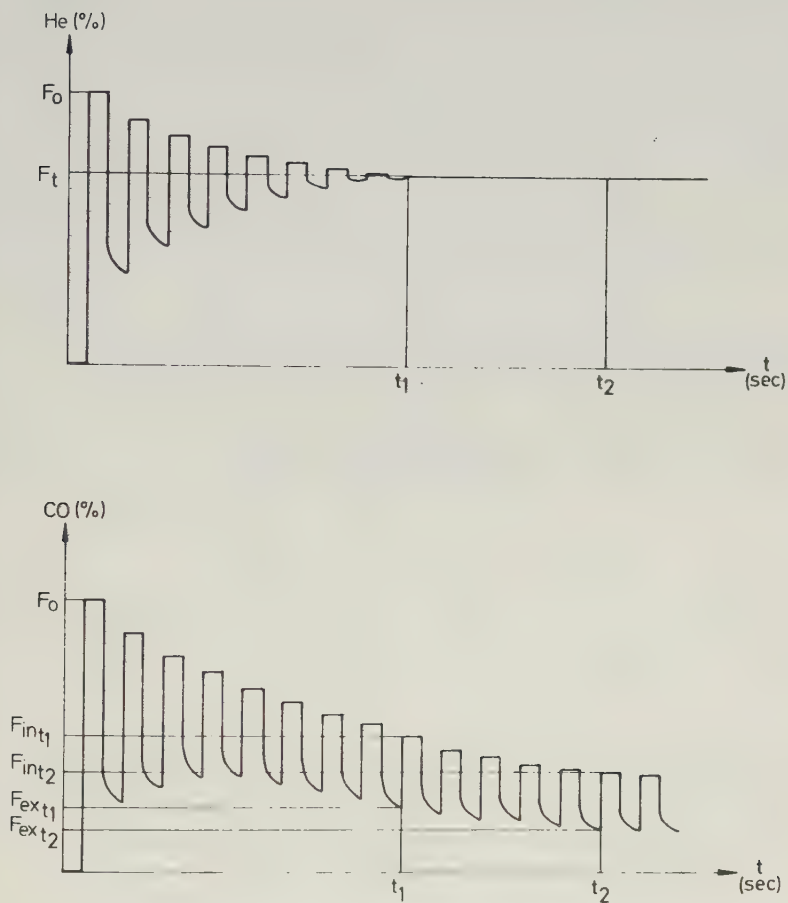


Abbildung 3: Typische Konzentrationsverläufe für Helium und Kohlenmonoxid ($C^{18}O$) während einer Rückatmung aufgetragen gegen die Zeit

$$\dot{V}_{CO} = (M_{CO_{t_1}} - M_{CO_{t_2}}) \cdot \frac{60}{(t_1 - t_2)}$$

$$\dot{V}_{CO} = \text{CO-Aufnahme (ml/min)}$$

$$t_1, t_2 = \text{Anfangs- und Endzeitpunkt (sec)} \\ (\text{siehe Abb. 3})$$

$$M_{CO_t} = \text{im System vorhandene Gesamtmenge an CO} \\ \text{zum Zeitpunkt t}$$

Diese momentan vorhandenen CO-Mengen berechnen sich nach folgender Formel:

$$M_{CO_t} = F_{COin_t} \cdot V_{Sp_{ex}} + F_{COex_t} \cdot V_{FRC}$$

$$F_{COin_t} = \text{inspiratorische CO-Konzentration} \\ \text{zur Zeit t (\%)}$$

$$F_{COex_t} = \text{expiratorische CO-Konzentration} \\ \text{zur Zeit t (\%)}$$

Für die Errechnung der Diffusionskapazität ist entscheidend, den mittleren alveolären CO-Partialdruck zu erfassen. Betrachten wir dazu den gemessenen Konzentrationsverlauf während eines Atemzuges (Abb. 4)

Gegen Ende der Expiration stimmt der gemessene Konzentrationswert mit dem tatsächlichen alveolären CO-Gehalt überein. Während der Inspiration messen wir dagegen die Zusammensetzung des eingeatmeten Gasgemisches, das dem

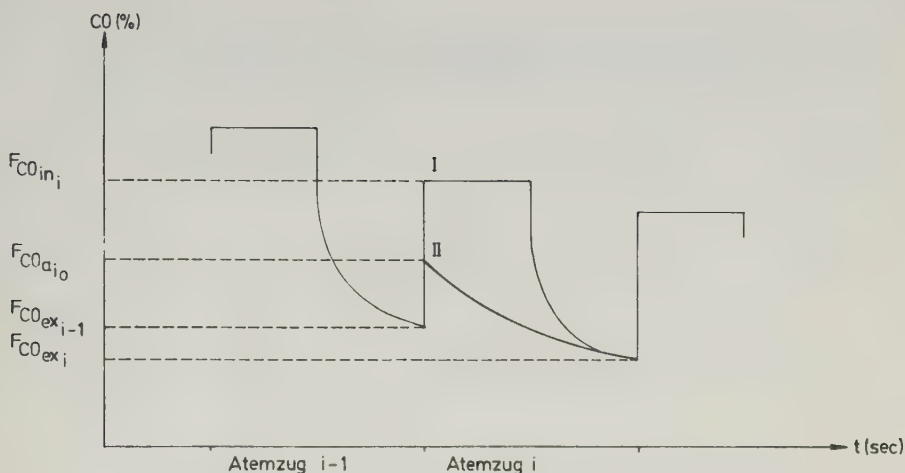


Abbildung 4: Am Mundstück (I) gemessener und errechneter alveolärer (II) CO-Konzentrationsverlauf während einzelner Atemzüge eines Rückatmungsversuches

momentanen Glockeninhalt entspricht. Zu Beginn der Expiration ist unsere Gasprobe durch Totraumanteile verfälscht.

Durch folgende Gleichung beschreiben wir die tatsächlichen alveolären Bedingungen. Unter Vernachlässigung der Inspirationszeit und der Annahme sofortiger Durchmischung der Gasanteile in der Lunge läßt sich für jeden Atemzug i eine initiale CO-Alveolarkonzentration errechnen.

$$F_{COa_{io}} = (V_{AZ} \cdot F_{COin_i} + V_{FRC} \cdot F_{COex_{i-1}}) / (V_{AZ} + V_{FRC})$$

$F_{COa_{i0}}$ = initiale CO-Alveolarkonzentration nach
der i-ten Inspiration (%)

F_{COin_i} = CO-Konzentration des Inspirationsgases
beim i-ten Atemzug (%)

$F_{COex_{i-1}}$ = endexpiratorische CO-Konzentration des
vorhergehenden Atemzuges (%)

V_{AZ} = Atemzugvolumen (ml)

Bis zum Beginn der nächsten Inspiration fällt nun die CO-Alveolarkonzentration nach der KROGH'schen Forderung gemäß dem natürlichen Logarithmus bis zum direkt gemessenen endexpiratorischen Wert ab. Da die Dauer eines Atemzuges und damit auch der Konzentrationsabfall relativ klein ist, bringt die Annahme eines linearen Abfalls nur einen vernachlässigbar geringen Fehler. Im Übrigen deuteten die Konzentrationsverläufe vieler Probanden mehr auf lineare als auf logarithmische Verhältnisse hin. Für eine genaue Kurvenanalyse waren die, den wahren Verhältnissen entsprechenden Kurvenabschnitte jedoch zu kurz.

Die mittlere CO-Alveolarkonzentration während eines Atemzuges kann somit die folgt beschrieben werden:

$$\bar{F}_{COa_i} = \frac{1}{2} (F_{COa_{i0}} + F_{COex_i})$$

$\bar{F}_{COa_i}$ = gemittelte CO-Alveolarkonzentration während
des i-ten Atemzuges (%)

Aus diesen Werten für die einzelnen Atemzüge kann nun der Mittelwert für alle sechs in die Auswertung genommenen Atemzüge gebildet werden:

$$\bar{F}_{COa} = \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 \bar{F}_{COa_i}$$

$\bar{F}_{COa}$ = gemittelte CO-Alveolarkonzentration für den gesamten Zeitraum der ausgewerteten Atemzüge (%)

Die Diffusionskapazität errechnet man nun einfach als Quotient aus Kohlenmonoxidaufnahme und -partialdruck, wobei noch ein Korrekturfaktor zur Umrechnung auf Standardbedingungen berücksichtigt werden muß.

$$DLCO-RB = \frac{\dot{V}_{CO}}{\bar{F}_{COa} \cdot (B-47)} \cdot KBS = \frac{\dot{V}_{CO}}{\bar{F}_{COa}} \cdot 1,16 \cdot 10^{-3}$$

DLCO-RB = Rebreathing-Diffusionskapazität der Lunge (ml/min/mmHg)

KBS = Umrechnung von pulmonalen Verhältnissen BTPS auf Standardbedingungen STPD

B-47 = Umgebungsluftdruck vermindert um den Wasserdampfdruck bei 37°C (mmHg)

Bei Anwendung der SI-Einheit für die DLCO ergibt sich:

$$DLCO-RB = \frac{\dot{V}_{CO}}{\bar{F}_{COa}} \cdot 3,87 \cdot 10^{-4} \text{ (mmol/min/kPa)}$$

2.1.4 EIN ATEMZUG-TEST DER STICKSTOFFFAUSWASCHUNG

2.1.4.1 Grundlagen der Messung

Nach einer Inspiration von reinem Sauerstoff und anschliessender langsamer Expiration bis zum Residualvolumen steigt terminal der Stickstoffgehalt der Ausatemluft an. Erstmals wurde diese Erscheinung 1949 von FOWLER /31/ beobachtet. DOLLFUSS et al /24/ brachten das Phaenomen in Zusammenhang mit einem Verschluß peripherer Atemwege. Sie prägten den Begriff des "Closing Volume" und meinten damit das Lungenvolumen, bei dem durch "Airway Closure" die Ventilation in den abhängigen Bereichen der Lunge verhindert wird. KJELLMER und SANDQUIST /38/ beschrieben den Anstieg des Alveolarplateaus als Indikator für die Homogenität der Belüftung der Lunge. In der Folge erstellten verschiedene Autoren Normalwerte für den SB-N₂-Test. In neuerer Zeit versucht man die Stickstoffauswaschung durch Bolusmessungen mit inerten Gasen zu ersetzen, was jedoch kaum neue Erkenntnisse brachte.

2.1.4.2 Ablauf der Messung

Die Messung erfolgt am Aufbau zur Bestimmung der Diffusionskapazität, wobei anstelle des Mehrkanalschreibers ein XY-Schreiber verwendet wird. Der Proband atmet am Mundstück der mit Sauerstoff gefüllten Glocke des Spirometers. Nach maximaler Ein- und Ausatmung wird der Hahn zur Glocke geöffnet, der Proband inspiriert möglichst eine volle Vitalkapazität reinen Sauerstoff. Anschließend atmet er langsam und gleichmäßig mit einem Flow von ca. 0,3 - 0,5 l/sec bis zum Residualvolumen aus. Die Kapillare des Massenspektrometers saugt Gasproben direkt vom Mundstück ab.

Der Stickstoffgehalt wird während der gesamten Atembewegung kontinuierlich festgestellt und auf dem XY-Schreiber gegen das Volumen, das vom Kymographen des Spirometers durch ein Potentiometer übernommen wird, aufgetragen.

2.1.4.3 Auswertung der Messung

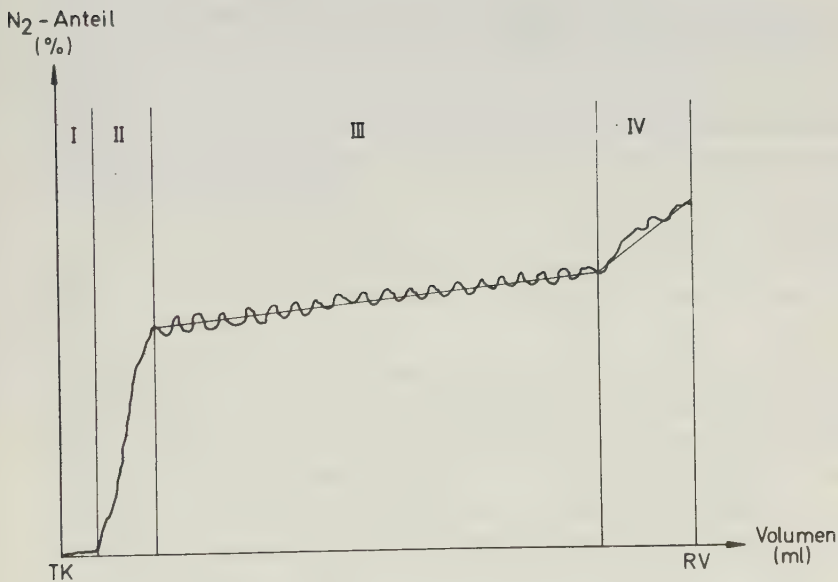


Abbildung 5:

Abbildung 5 zeigt einen typischen Verlauf der Stickstoffkonzentration während eines SB-N₂-Tests.

Der Kurvenverlauf während der Expiration wird in vier Phasen unterteilt:

Phase I : Totraumanteil, Gas enthält keinen Stickstoff

Phase II : Mischzone von Totraumbelüftung und ersten Anteilen Alveolargas
steiler Anstieg des N_2 -Gehalts

Phase III: Alveolargas, "Plateau"
nur geringer Anstieg des N_2 -Gehalts

Phase IV : Closing Volume
terminaler stärkerer Anstieg des N_2 -Gehalts

Einen Meßwert zur Beurteilung der Gleichmäßigkeit der Belüftung der Lunge liefert uns der Anstieg der Phase III, des sogenannten Alveolarplateaus. Er wird gemessen als Anstieg einer nach Abbildung 5 gezogenen Geraden, die die in der Kurve sichtbaren Herzaktionen ausgleicht, und angegeben als ΔN in $\%N_2/l$.

Das Closing Volume bezeichnet den Anteil der Expiration, an dem abhängige Lungenpartien durch Verschuß der kleinen Atemwege nicht mehr beteiligt sind. Es ist ein Maß für eine Widerstandserhöhung in der Peripherie der Lunge, die durch die plethysmographische Resistance nur unzureichend erfaßt wird. Das Ausmaß der Phase IV wird nicht als Absolutwert, sondern als Bruchteil der Vitalkapazität ($CV\%VK$) angegeben. Zum Zeitpunkt des Verschlusses der kleinen Atemwege setzt sich das Restvolumen der Lunge aus dem Closing Volume und dem Residualvolumen zusammen, man nennt es Closing Capacity und gibt es als Bruchteil der Totalkapazität an ($CC\%TK$).

Der SB-N₂-Test bietet weiter die Möglichkeit der Totraumbestimmung, sowie der Ermittlung des Residualvolumens durch Integration der Fläche unter der Kurve.

2.2 VERWENDETE HERKÖMLICHE MESSTECHNIKEN

2.2.1 GANZKÖRPERPLETHYSMOGRAPHIE

Zur Beurteilung von obstruktiven Ventilationsstörungen wurde der bronchiale Strömungswiderstand ("Resistance") ermittelt. Er errechnet sich als Quotient aus der plethysmographisch bestimmten Druckdifferenz zwischen Alveole und Umgebung und der gleichzeitig mit einem Pneumotachographen gemessenen Atemstromstärke.

Als zweiter Parameter wird das sogenannte intrathorakale Gasvolumen plethysmographisch erfaßt. Bei verschlossenem Atemventil führt der Patient rasche Atembewegungen aus, wobei die entstehenden Druckschwankungen in der Untersuchungskammer und den Luftwegen des Probanden registriert werden. Aus der Steigung der Verschußdruckkurve läßt sich nach dem Boyle-Marriot'schen Gesetz direkt das IGV ermitteln. Wenn der Ventilschluß am Ende einer normalen Expiration erfolgt, entspricht das IGV beim Gesunden annähernd der durch Verdünnungsmethoden bestimmten funktionellen Residualkapazität (FRC). Das Auftreten einer Differenz zwischen den beiden Meßwerten ist ein Maß für nicht an der Ventilation beteiligte Hohlräume im Thorax.

2.2.2 CO-DIFFUSIONSMESSUNG NACH DER SAMMELMETHODE

Zum Vergleich mit der massenspektrometrischen Diffusionsmessung wurde die CO-Diffusionskapazität auch nach der endexpiratorischen Sammelmethode (ETS) bestimmt. Dabei führten wir sowohl Single-Breath- als auch Steady-State-Messungen durch. Die Techniken nach OGILVIE /63/ und FILLEY /28/ wurden jeweils in der Modifikation nach EMSLANDER /25/ angewendet.

Der Proband führt bei diesen Bestimmungen der DLCO dieselben Atemmanöver durch, wie bei dem oben beschriebenen $C^{18}O$ -Verfahren. Bei der herkömmlichen Gasanalyse besteht keine Möglichkeit die Konzentration der Atemgase kontinuierlich zu verfolgen. Während der Expiration wird daher mit einer Absaugvorrichtung eine Alveolarluftprobe gewonnen (End-Tidal-Sampling), deren Zusammensetzung anschließend analysiert werden kann. Auf die daraus entstehenden Nachteile dieser Methode wird im Diskussionsenteil der Arbeit hingewiesen.

2.2.3 BLUTGASANALYSE

Der arterielle Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck sowie der pH-Wert wurde aus Kapillarblut des hyperämisierten Ohrläppchens ermittelt. Wir verwendeten dazu moderne Mikroelektroden, so daß pro Messung nur ca. 0,1 ml Blut erforderlich war und eine Genauigkeit von ± 1 Torr erreicht wurde.

2.2.4 ERGOSPIROMETRIE

Wir unterzogen unsere Patienten einer normierten sub-maximalen Ergometerbelastung von 50, 75 und 100 Watt. Dabei registrierten wir Puls, Blutdruck, Atemzeitvolumen, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe, sowie wiederum die arteriellen Blutgase.

Aus diesen Meßwerten wurden die folgenden Parameter zur Beurteilung der Belastbarkeit abgeleitet:

Respiratorischer Quotient	(RQ)
Atemäquivalent	(AAq)
Totraumquotient	(V_D/V_T)
Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz	(AaDO ₂)
Sauerstoffpuls	(O ₂ -Puls)

2.3 MESSPROGRAMM

2.3.1 ERPROBEN DER KLINISCHEN ANWENDBARKEIT DER ENTWICKELTEN METHODEN

2.3.1.1 Single-Breath-Diffusionskapazität für C¹⁸O

2.3.1.1.1 Messungen an Normalpersonen

Um die neue Methode zur Bestimmung der CO-Diffusionskapazität in einem Atemzug klinisch anwenden zu können, war es notwendig, mit Hilfe eines Kollektivs von lungen-
gesunden Probanden eigene Sollwerte zu erstellen. Aufgrund der Verwendung eines Isotops unterscheidet sich der Diffusionswert unserer Messung schon grundsätzlich von

den mit natürlichem Kohlenmonoxid bestimmten Meßergebnissen (MUYSERS /61/), außerdem sind die Angaben für Normalwerte in der Literatur sehr unterschiedlich.

Es war zu erwarten, daß die Diffusionskapazität von Alter und Geschlecht der Probanden abhängt, außerdem aber auch deren Rauchgewohnheiten von Wichtigkeit sind.

Wir teilten daher unser Kollektiv in Lebensjahrzehnte ein und versuchten pro Dekade 20 männliche und 20 weibliche Probanden zu messen, davon sollten dann jeweils 10 Nichtraucher bzw. Raucher sein. Zu den Rauchern wurden die Personen gezählt, die einen Konsum aufweisen von mehr als 20 Zigaretten pro Tag über drei Jahre. Bei einem geringeren Tagesverbrauch verlängert sich die Mindestzeit entsprechend ("3 Packyears"). Als Kriterien für eine lungen-gesunde Normalperson galten subjektives Freisein von Symptomen, sowie im Normbereich liegende Werte für die Vitalkapazität und den Atemstoßtest nach Tiffeneau.

Es ergab sich so für den gewünschten Erfassungsbereich von 20 bis 70 Lebensjahren ein Sollkollektiv von 200 Testpersonen. Leider zeigte sich, daß nur eine ungenügende Anzahl von symptomlosen Probanden zwischen 60 und 70 Lebensjahren zur Verfügung stand. Die Gültigkeit unserer Normalwerte für Personen über 60 Jahre ist daher mit Vorbehalt zu betrachten. Der offensichtlich geringere Anteil von Raucherinnen unter den Frauen über 40 Lebensjahre wurde in unserem Kollektiv ebenfalls sichtbar. Auch diese Gruppenkonnten nicht voll besetzt werden. Um die ermittelten Sollwerte unabhängig von den Rauchgewohnheiten zu halten, führte ich zur Berechnung der Regressionen eine Wichtung dieser Probanden durch. Dies erfolgte durch die Einführung einer Gewichtsfunktion um den Faktor 2, d.h. in der Ermittlung der gemeinsamen Altersregression erhielten die Werte der älteren Raucherinnen ($n = 12$) doppelt so starkes Gewicht als die der Nichtraucherinnen dieser Altersgruppen ($n = 25$).

Die restlichen Gruppen konnten zu mehr als 95 % besetzt werden. Es wurde konsequent vermieden, einzelne Testgruppen mit mehr als zehn Personen zu besetzen.

Gruppe	Männer				Frauen			
	Nichtraucher Zahl	Alter Ø	Raucher Zahl	Alter Ø	Nichtraucher Zahl	Alter Ø	Raucher Zahl	Alter Ø
20 - 29	10	25,3	10	25,5	10	24,5	10	24,6
30 - 39	10	34,3	10	34,1	10	34,4	9	33,8
40 - 49	9	44,1	10	45,2	9	45,8	5(10)	44,8
50 - 59	8	54,5	10	53,1	10	53,4	5(10)	53,0
60 - 70	6	66,0	3	66,7	6	65,3	2(4)	63,0
	43	42,4	43	41,4	45	42,8	31	37,6
							(43)	(41,4)

Tabelle 1: Normalkollektiv zur Erstellung von Sollwerten für die Single-Breath-Diffusionskapazität, ermittelt mit dem beschriebenen massenspektrometrischen Verfahren. Einteilung in Testgruppen und Durchschnittsalter; in Klammern sind die Zahlen nach Wichtung angegeben

Das Testkollektiv bestand insgesamt aus 162 Personen, darunter 86 Männer und 76 Frauen. Es setzte sich zusammen aus Klinikpersonal, Studenten, Arbeiter und Angestellten eines Münchner Industriebetriebes, Bekannten des Verfassers und zu einem geringen Teil aus Patienten der Klinik, die keine Lungen- und Kreislaufsymptomatik boten und deren Allgemeinzustand nicht wesentlich beeinträchtigt war.

Mit jedem Probanden wurden drei Messungen durchgeführt und die Einzelergebnisse gemittelt.

2.3.1.1.2 Vergleich mit der herkömmlichen Technik

Im direkten Vergleich der beiden im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Single-Breath-Verfahren zur Bestimmung der DLCO wurde untersucht, ob der Gastransfer der Lunge durch die neue Technik exakter erfaßt werden kann.

Hierzu diente eine Meßreihe zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit der DLCO-SB an beiden Anlagen. 32 Personen stellten sich zur Verfügung, darunter zehn Lungengesunde, sechs Patienten mit restriktiven und sieben mit obstruktiven Ventilationsstörungen, sowie neun Probanden mit Mischformen dieser Einschränkungen oder anderen Lungenerkrankungen. Jeder Patient wurde am selben Tag jeweils vier Messungen mit massenspektrometrischer Gasanalyse und mit der Sammelmethodik unterzogen. Zur Vermeidung von Lerneffekten variierten wir die Reihenfolge der Messungen. Zwischen den Versuchsreihen an den beiden Anlagen lag jeweils eine Pause von mindestens einer halben Stunde.

In einer weiteren vergleichenden Meßreihe wurde untersucht, mit welchem Grad beide Methoden zu übereinstimmenden Aussagen führen. 60 Patienten mit Ventilationsstörungen erhielten deshalb Doppelmessungen an beiden Anlagen, um die DLCO in Prozent des Sollwertes miteinander vergleichen zu können. Aus diesen Patientengut zeigten 28 Personen eine restriktive Lungenveränderung mit einer Vitalkapazität, die weniger als 60 % des Alterssollwertes betrug, und einen geringen Atemwegwiderstand unter $3,5 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$. Bei 32 Patienten überwog die obstruktive Komponente der Ventilationsstörung. Ihre Resistance war deutlich größer als $3,5 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$, dagegen erreichten sie mindestens 60 % ihres Sollwertes für die Vitalkapazität.

2.3.1.2 Rückatmungsverfahren

Unser Rückatmungsverfahren unterscheidet sich von den eingeführten Rebreathing-Techniken dadurch, daß ähnlich wie bei AYRES et al /3/ auf die starke Hyperventilation zur schnellen Durchmischung von Lungen- und Systemgas verzichtet wird. Es ist aber zu beachten, daß bei Ruheatmung die Meßergebnisse durch die um den Gerätetotraum erhöhte Totraumventilation beeinträchtigt werden. Analog zu den Angaben von ANDERSON /1/ sehen wir ein Atemzugvolumen von 800 bis 1000 ml als optimalen Bereich und 600 ml als untere Grenze für eine sinnvolle Messung an.

An sechs lungengesunden Probanden (4 m, 2 w) untersuchten wir die Abhängigkeit der DLCO-RB von den einzelnen Atemgrößen. In insgesamt 34 Messungen wurden Atemfrequenzen und Atemtiefe unabhängig voneinander variiert. Die Probanden erreichten Frequenzen von 8 bis 62 pro Minute und Atemzugvolumina von 500 ml bis 3,8 l.

Da sich das verwendete Rückatmungsverfahren zur Bestimmung der CO-Diffusionskapazität nur entfernt an beschriebene Methoden anlehnt, mußten wir auch für diese Technik eigene Normalwerte erstellen. Mit dem bei der Ein-Atemzug-Methode beschriebenen Normalkollektiv wurden daher auch Doppelbestimmungen der DLCO-RB durchgeführt. Leider standen dafür nicht mehr alle Probanden aus diesem Personenkreis zur Verfügung. Sie konnten nur zum Teil durch andere ersetzt werden. Das Normalkollektiv für die DLCO-RB setzte sich schließlich aus 145 Personen zusammen, deren Altersverteilung aus Tabelle 2 ersichtlich ist.

Gruppe	Männer				Frauen			
	Nichtraucher		Raucher		Nichtraucher		Raucher	
	Zahl	Alter Ø	Zahl	Alter Ø	Zahl	Alter Ø	Zahl	Alter Ø
20 - 29	10	25,0	9	25,1	10	24,4	8	24,4
30 - 39	10	35,0	10	34,8	10	34,1	9	33,6
40 - 49	6	44,2	9	45,1	7	46,3	4 (8)	44,3
50 - 59	9	54,2	8	53,0	8	53,8	5 (10)	53,0
60 - 70	4	65,8	2	67,0	5	65,6	2 (4)	63,0
	39	41,4	38	40,5	40	41,7	28	38,1
	(39) (41,9)							

Tabelle 2: Normalkollektiv zur Erstellung von Sollwerten für die Rebreathing-Diffusionskapazität (C180);
Einteilung in Testgruppen und Durchschnittsalter;
Zahlen nach Wichtung in Klammern

2.3.1.3 Closing Volume

Die in der Literatur angegebenen Normalwerte für das Closing Volume zeigen gute Übereinstimmung, obwohl zum Teil unterschiedliche Meßmethoden verwendet wurden. BUIST und ROSS /13/ erstellten Sollwerte mit der auch in dieser Arbeit verwendeten Stickstoffauswaschmethode nach FOWLER /31/.

Ihr Kollektiv umfaßte 284 symptomfreie Nichtraucher (132 m. 152 w) im Alter von 16 bis 85 Jahren. Sie ermittelten sowohl das Closing Volume (CV%VK) als auch die Closing Capacity (CC%TK) ihrer Probanden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Personen, dagegen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Meßparameter vom Lebensalter der Probanden:

$$\begin{array}{ll} \text{CC\%TK} = 14,348 + 0,525 \cdot \text{Alter} & \text{SEE } 4,34 \\ \text{CV\%VK} = 1,918 + 0,318 \cdot \text{Alter} & \text{SEE } 4,61 \end{array}$$

In einer weiteren Arbeit veröffentlichten BUIST et al /14/ auch Normwerte für die quantitative Analyse des Anstiegs des Alveolarplateaus mit einem erweiterten Kollektiv von 337 Nichtrauchern.

Männer: n = 134

$$\Delta N_2/1 = 0,710 + 0,010 \cdot \text{Alter} \quad \text{SEE } 0,43$$

Frauen: n = 203

$$\Delta N_2/1 = 1,036 + 0,009 \cdot \text{Alter} \quad \text{SEE } 0,57$$

Da sie bei Frauen über 60 Jahre eine größere Streuung der Meßergebnisse fanden, begrenzen die Autoren die Gültigkeit der letzten Gleichung mit diesem Alter.

Die angegebenen Gleichungen wurden unverändert als Sollwerte für unsere Messungen herangezogen.

2.3.2 MESSUNGEN AN PATIENTEN MIT FALLOT'SCHER TETRALOGIE

2.3.2.1 Beschreibung des Kollektivs

Die Fallot'sche Tetralogie ist eine kongenitale Herzanomalie, die sich aus folgenden Komponenten zusammensetzt:

- Pulmonalstenose
- Hypertrophie des rechten Ventrikels
- partielle Transposition der Aorta ("reitende Aorta")
- hoher Ventrikelseptumdefekt

Die hypertrophierte rechte Ventrikel pumpt nur einen Teil des venösen Blutangebots in den verengten Abgang der Arteria pulmonalis, der Rest gelangt über den Ventrikelseptumdefekt in die Aorta, also ohne Sauerstoffanreicherung direkt in den großen Kreislauf. Dieser Rechts-Links-Shunt mit Minderdurchblutung der Lunge führt zu einer meist schwe-

ren Zyanose schon im Säuglingsalter mit Bildung von Trommelschlägelfingern und Uhrglasnägel. Es kommt zu erheblichen Entwicklungsverzögerungen und Leistungsschwäche der betroffenen Kinder.

Im Laufe der Zeit stellt sich eine geringe Besserung der Lungenperfusion durch Kollateralen aus dem großen Kreislauf ein. Denselben Effekt versuchte man in der Vergangenheit durch Palliativoperationen zu erreichen. BLALOCK und TAUSSIG /9/ beschrieben eine Methode zur Anastomosierung der Arteria subclavia mit der Arteria pulmonalis. POTTS /67/ schlug dagegen eine Seit-zu-End-Anastomose zwischen Aorta und Arteria pulmonalis vor. In einer Operation am schlagenden Herzen führte BROCK /12/ erstmals eine digitale Sprengung der Pulmonalstenose durch.

Seit in den fünfziger Jahren Operationen am offenen, blutleeren Herzen möglich wurden, ging man dazu über, durch eine sogenannte Totaloperation zu versuchen, weitgehend normale hämodynamische Verhältnisse am Herzen der Kranken herzustellen (LILLEHEI /47/). Mit einem Letalitätsrisiko unter 10 % wird diese Totalkorrektur heute in der Regel bereits im Kindesalter mit gutem Erfolg durchgeführt.

In der Herzchirurgischen Klinik der Universität München wurden 1958-1975 mehr als 700 Patienten nach der von KLINNER /40/ angegebenen Technik an einer Fallot'schen Tetralogie operiert. Obwohl auch in dieser Klinik der Grundsatz einer möglichst frühzeitigen Korrektur befolgt wird, gab es vor allem in der Anfangsphase natürlich auch eine große Zahl von Patienten, die zum Operationszeitpunkt bereits das Erwachsenenalter erreicht hatten. Es erschien interessant zu untersuchen, inwieweit auch bei diesen Patienten noch eine Normalisierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit erreicht werden konnte.

Die kardiologischen Langzeitergebnisse von 12 dieser Personen, die zum Zeitpunkt der Operation bereits das dreißigste Lebensjahr überschritten hatten, wurden von MÜLLER-SEYDLITZ et al /59/ im Mittel etwa zehn Jahre nach dem operativen Eingriff untersucht. Diese Patienten, die auch unserem Kollektiv angehören, zeigten postoperativ eine entscheidende Besserung der vor dem Eingriff bestehenden Symptome, jedoch verblieben in der Hämodynamik mäßige Abweichungen von der Norm.

Der Druckgradient an der Pulmonalklappe war gegenüber präoperativen Befunden mit 11 Torr in Ruhe und 33 Torr unter Belastung drastisch reduziert. Der systolische Druck betrug im rechten Ventrikel im Durchschnitt in Ruhe 41 Torr und unter Belastung 69 Torr. Er war damit leicht erhöht, lag aber ebenfalls deutlich unter dem präoperativen Befund. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde eine hämodynamisch unbedeutende Pulmonalinsuffizienz festgestellt, bei einem Patient fand sich ein reaperter Ventrikelseptumdefekt von weniger als 30 % des Schlagvolumens. Die linksventrikuläre Hämodynamik war bis auf einem erhöhten Füllungsdruck weitgehend normal.

Der klinische Teil der vorliegenden Arbeit beinhaltete die Untersuchung und Beurteilung der pulmonalen Funktion dieses Patientengutes. Dazu wurden 26 Patienten, deren Fallot'sche Tetralogie erst nach Erreichen des 20. Lebensjahres operativ korrigiert wurde, einer gründlichen Lungenfunktionsprüfung unterzogen (Tab. 3). 23 Personen aus dieser Gruppe (10 Männer, 13 Frauen) eigneten sich für die Beurteilung der Langzeitergebnisse der Korrektur, zwischen Operation und Untersuchung lagen 6 bis 16 Jahre, im Durchschnitt 11,7 ($s = 3,1$). Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten zwischen 20 und 51 Jahre alt, im Mittel 32,4 ($s = 8,8$), bei der jetzigen Untersuchung lag das Durchschnittsalter bei 44,1 Jahren ($s = 7,7$). Drei Patienten

Patient	Geschl.	Alter bei Op. Messung		Vor- Op.	Größe (cm)	Gew. (kg)	Hb (g%)
1 L.A.	m	21	29	Ø	172	71	15,9
2 L.Al.	m	37	43	Ø	168	73	12,9
3 Z.H.	m	36	44	Ø	188	103	16,6
4 S.G.	m	32	43	B-T	173	72	12,3
5 B.A.	m	34	50	Ø	169	61	15,0
6 K.H.	m	41	50	Ø	169	68	16,3
7 S.L.	m	51	57	Ø	164	76	14,4
8 J.W.	m	21	37	Ø	169	59	13,9
9 C.E.	m	39	50	Ø	164	64	14,9
10 S.R.	m	20	33	Br	173	56	15,6
<u>Männer</u>							
Mittelwert		33,2	43,6		171	70,3	14,8
St.-abw.		10,0	8,6		7	13,2	1,4
11 S.A.	w	30	42	B-T	155	57	15,1
12 K.I.	w	31	43	B-T	153	62	15,8
13 W.I.	w	33	44	Br	159	58	15,6
14 Sch.R.	w	32	46	Ø	160	63	12,8
15 K.Ir.	w	40	49	Ø	156	52	15,8
16 M.K.	w	40	50	Ø	163	71	13,2
17 F.C.	w	38	51	B-T	159	69	14,7
18 M.A.	w	22	37	Br	163	56	12,5
19 Wa.I.	w	36	47	Ø	164	69	11,9
20 W.B.	w	21	35	B-T	162	62	13,8
21 R.L.	w	46	61	Ø	167	64	14,2
22 W.K.	w	25	40	Ø	161	52	13,0
23 R.E.	w	20	35	Ø	163	69	13,0
<u>Frauen</u>							
Mittelwert		31,9	44,6		160	61,9	14,0
St.-abw.		8,1	7,3		4,0	6,5	1,3
24 R.C.	w	24	25	B-T	167	57	10,3
25 L.E.	m	19	20	Ø	173	75	16,2
26 B.K.	m	30	31	Ø	168	70	14,2

Tabelle 3: Aufstellung der persönlichen Daten der untersuchten Fallot-Patienten
Vor-Op = Voroperation nach Blalock-Taussig (B-T) oder Brock (Br)

(2 m, 1 w) im Durchschnittsalter von 25,5 Jahren befanden sich noch in der unmittelbar postoperativen Phase und wurden getrennt betrachtet.

Von den 26 untersuchten Personen waren 16 voll berufstätig, zwei befanden sich in Berufsausbildung, fünf der Frauen erklärten, daß sie einen Haushalt mit mindestens zwei Personen führen konnten, lediglich drei Patienten waren aus gesundheitlichen Gründen nicht berufstätig und berentet. 14 Patienten waren verheiratet, keine der weiblichen Patienten hatte eigene Kinder.

2.3.2.2 Durchführung des Meßprogramms

Da ein Großteil der Patienten von auswärts kam, mußte die gesamte Lungenfunktionsprüfung an einem Tag durchgeführt werden. In der Regel unterzogen sich die Patienten zunächst der Spirometrie, anschließend folgte die Ganzkörperplethysmographie und die Diffusionsmessungen mit der herkömmlichen Methode. Nach einer Pause von mindestens 30 min schlossen sich die massenspektrometrischen Messungen an (DLCO-SB, DLCO-RB, Closing Volume). Es wurde versucht, diese Pause wegen der CO-Belastung möglichst auszudehnen, obwohl die Patienten durchwegs Nichtraucher waren und die Ausgangskonzentration an Hb-CO daher vernachlässigbar gering war.

Am Schluß der Untersuchung stand die Ergospirometrie mit Kontrolle der Blutgase in Ruhe und unter Belastung. Soweit die Patienten in der Lage dazu waren, wurden nacheinander drei jeweils fünfminütige Fahrradergometerbelastungen mit ansteigender Leistung (50, 75 und 100 Watt) mit dazwischen liegenden Erholungsphasen registriert.

Spirometrie

Ganzkörperplethysmographie

Diffusionskapazität

a) mit der Sammelmethode (ETS)

b) mit kontinuierlicher Gasanalyse ($C^{18}O$)

Closing Volume

Ergospirometrie in 3 submaximalen Belastungsstufen

Tabelle 4: Meßprogramm der Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'sche Tetralogie

2.3.3 RECHNERORIENTIERTE AUSWERTUNG DER MASSENSPEKTROMETRISCHE DATEN

Durch den Einsatz der massenspektrometrischen Gasanalyse in der Lungenfunktionsdiagnostik erhält man ein umfangreicheres Angebot von Rohdaten, und zwar statt einzelner Meßwerte Konzentrationsverläufe der eingesetzten Testgase. Um diesen Vorteil wirklich nützen zu können, erscheint es angebracht, die angefallenen Daten einer Computerauswertung zuzuführen. Eine sofortige "on-line"-Verarbeitung der Kurven war uns aus technischen Gründen noch nicht möglich. Wir entschieden uns daher für einen halbautomatischen Modus, bei dem der Auswerter anhand der Schreiberkurven entscheidet, welche Meßpunkte in die Auswertung gelangen sollen, und diese dann in den Rechner eingibt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Anlage der Firma Wang verwendet, wobei durch den Einsatz eines Digitalisiergerätes die Eingabe der Daten wesentlich vereinfacht werden konnte. Die Auswertung bietet keine großen mathematischen Probleme, sie könnte grundsätzlich auch an jedem anderen programmierbaren Rechner

BEFUND AUSDRUCK MESSPLATZ MASSENSPEKTROMETER

NAME:	MAIER ADAM	DATUM:	1.1.1979
ALTER:	25	KOF(M!2):	1.94

SINGLE BREATH

VK (ML)	4050	TK (ML)	5643
RV (ML)	1593	RV (%)	28
DLCO SB	43.39	ML/MIN/MMHG	
DLCO SB / KO	22.34	ML/MIN/MMHG/M!2	
SOLLWERT	23.58	ML/MIN/MMHG/M!2	
ABWEICHUNG	-6	%	
TRANSFER-F	7.69	ML/MIN/MMHG/L(TK)	

REBREATHING

FRC(ML)	2500	AZV(ML)	950
ATEMFREQUENZ	14.8	PRO MINUTE	
AMV(L)	14.1	ALV. VENT.(L)	11.1
CO-AUFNAHME	4.13	ML/MIN	
MITTL.ALV.KONZ.	.18	PROMILLE	
DLCO-RB	26.56	ML/MIN/MMHG	
DLCO-RB/KOF	13.67	ML/MIN/MMHG/M!2	
VERGLEICHSWERT BEI AZV = 1L			
DLCO-RB/KOF	13.76	ML/MIN/MMHG/M!2	
SOLLWERT	13.49	ML/MIN/MMHG/M!2	
ABWEICHUNG	1	%	

CLOSING VOLUME

PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	PHASE 4
143 ML	504 ML	3180 ML	500 ML
VK (ML)	4327		
ISTWERT	SOLLWERT	ABWEICHUNG	2S-BEREICH
		%	%
ANSTIEG PHASE 3 (% N2/L VK)			
.9	.9	1	118
CV % VK			
11.5	9.8	17	93
CC % TK			
32.1	27.4	17	31

Abbildung 6: Befundausdruck der Rechenanlage für eine Lungenfunktionsuntersuchung am massenspektrometrischen Meßplatz:
Normalbefund bei einem gesunden 25-jährigen Mann

durchgeführt werden. Wir erstellten Auswertprogramme für alle verwendeten Meßtechniken. Abbildung 6 zeigt einen Computer-Befundausdruck für eine Lungenfunktionsuntersuchung am massenspektrometrischen Meßplatz.

Die Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl der Messungen durch dieselbe, mit der Zeit naturgemäß erfahrene Person ausgewertet wurde, hat wahrscheinlich zu der guten Reproduzierbarkeit der Methoden beigetragen. Andererseits wurden die Auswahlkriterien der Meßpunkte hinreichend genau definiert, so daß auch bei verschiedenen Auswertern oder bei computergesteuerter Auswahl der Meßpunkte keine entscheidende Verschlechterung der Reproduzierbarkeit zu erwarten ist.

2.3.4 STATISTISCHE VERARBEITUNG DER MESSDATEN

2.3.4.1 Grundgesamtheit und Stichprobe

In der Lungenfunktionsdiagnostik erhalten wir Merkmalsbeobachtungen an Einzelpersonen. Zur Beurteilung der Merkmalsausprägung wird die Einzelbeobachtung in Relation zum Mittelwert der Gesamtpopulation gesetzt. Da es unmöglich ist, den Durchschnittswert der Gesamtheit wirklich zu bestimmen, wird eine bestimmte Anzahl von Probanden aus dieser Menge selektiert. Je größer der Umfang dieser Stichprobe ist, umso weniger wird sich ihr mittlerer Meßwert von dem der Grundgesamtheit unterscheiden. Dies gilt jedoch nur, wenn die Auswahl der Probanden zufällig erfolgt, d.h. jedes Mitglied der Population muß dieselbe Chance haben, der Stichprobe anzugehören.

2.3.4.2 Mittelwert und Verteilung

Durch Mehrfachbestimmung eines Merkmals an unseren Probanden erhalten wir stetig verteilte empirische Daten. Bei dem auszuwertenden Material handelt es sich überwiegend um symmetrische, eingipflige Häufigkeitskurven. Im sogenannten Wahrscheinlichkeitsnetz läßt sich eine empirische Verteilung graphisch auf Normalität prüfen. Eine normalverteilte Datenreihe wird beschrieben durch den arithmetischen Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s). Nach dem Wahrscheinlichkeitsintegral liegen zwei Drittel aller Werte in dem Bereich zwischen $\bar{x} - s$ und $\bar{x} + s$, sowie 95 % der Meßdaten zwischen $\bar{x} - 2s$ und $\bar{x} + 2s$. Interessiert uns nicht die Größe der Einzelbeobachtung sondern der Vertrauensbereich des Mittelwerts, d.h. inwieweit sich der Durchschnitt unserer Stichprobe von dem der Grundgesamtheit unterscheidet, so ist der Standardfehler kleiner (s_M). Er verringert sich proportional zur Quadratwurzel des Stichprobenumfangs (n):

$$s_M = s / \sqrt{n}$$

2.3.4.3 Vergleich zweier Stichproben

Um prüfen zu können, ob zwei Stichproben derselben Grundgesamtheit angehören, wurde im Rahmen dieser Arbeit der t-Test durchgeführt. Diese statistische Methode ist bei annähernd normalverteiltem Datenmaterial gleicher oder abweichender Varianz sowohl für verbundene als auch für ungepaarte Meßwerte anwendbar. Das Ergebnis des Tests zeigt, ob sich die Mittelwerte auf dem 0,1 %-, 1 %- bzw. 5 %-Niveau signifikant unterscheiden lassen oder nicht.

2.3.4.4 Korrelation und Regression

Eine andere Art statistischer Fragestellung tritt auf, wenn in einer Stichprobe mehrere Merkmale eines Individuums betrachtet werden. Es gilt festzustellen, ob beide Erscheinungen zufällig und unabhängig voneinander verteilt sind oder ein Zusammenhang zwischen ihnen besteht, wie er z.B. zwischen Körpergröße und Gewicht eines Menschen anzunehmen ist. Ein solcher Zusammenhang wird beschrieben durch den Korrelationskoeffizienten (r), der aus der Kovarianz und den einzelnen Varianzen der beiden Beobachtungswerte errechnet wird. Ein Korrelationskoeffizient $r = 1$ bedeutet einen streng funktionellen Zusammenhang zweier Größen, $r = 0$ dagegen vollständige Unabhängigkeit. Beide Extremfälle sind in der Medizin selten, es überwiegen stochastische Beziehungen ($0 < r < 1$).

Durch die Darstellung der Wertepaare einer zufälligen (x) und einer abhängigen Variablen (y) in einem Koordinatensystem erhält man eine Punktwolke, die nicht nur das Vorhandensein, sondern auch den Verlauf der Beeinflussung verdeutlicht. Bei einem stochastischen Zusammenhang läßt sich aus dem Verteilungsbild der zugehörige y -Wert als Funktion eines vorgegebenen x -Wertes abschätzen. Faßt man dies in eine mathematische Formel, so erhält man für den einfachsten Fall der linearen Regression das Korrelat einer Geraden:

$$y = a + bx$$

Mit Hilfe des F-Testes kann diese Beziehung auf Linearität geprüft werden. Bei komplizierteren Zusammenhängen verändert sich y zum Beispiel mit dem Logarithmus oder dem Quadrat von x .

3. ERGEBNISSE

3.1 ANWENDBARKEIT DER NEUEN MESSMETHODEN

3.1.1 DLCO-SB

3.1.1.1 Messungen an Normalpersonen

Die 162 Probanden der Stichprobe zur Ermittlung von Normalwerten für die DLCO-SB erreichten folgende Durchschnittswerte der Diffusionskapazität:

Männer: n = 86

Durchschnittsalter 41,8 Jahren (s = 13,3 Jahre)

DLCO-SB = 35,28 ml/min/mmHg (s = 18,54 %)

Frauen: n = 76

Durchschnittsalter 42,2 Jahren (s = 13,5 Jahre)

DLCO-SB = 25,94 ml/min/mmHg (s = 15,01 %)

Die Diffusionswerte der Probanden wurden dann mit anderen Bestimmungsgrößen korreliert. Dazu wurden herangezogen das Lebensalter der Probanden, Größe und Gewicht, die nach der Formel von DU BOIS ermittelte Körperoberfläche, sowie die Vital- und Totalkapazität. Tabelle 5 zeigt die errechneten einfachen und multiplen Korrelationskoeffizienten und die Ergebnisse des F-Testes zur Beurteilung der Varianzen für männliche Normalpersonen.

Y-Wert	X-Werte	Y = A + BX		ln Y = A + Bx	
		r	F	r	F
DLCO-SB	Alter	0,729	95,5	0,744	104,2
DLCO-SB	VK	0,551	36,7	0,561	38,5
DLCO-SB	TK	0,466	23,3	0,461	22,6
DLCO-SB/KOF	Alter	0,785	134,6	0,794	142,9
DLCO-SB/Größe	Alter	0,706	83,6	0,723	92,2
DLCO-SB/Gew.	Alter	0,715	87,6	0,677	70,9
DLCO-SB/VK	Alter	0,293 ⁺⁾	7,9	0,292 ⁺⁾	7,9
DLCO-SB/TK	Alter	0,644	59,5	0,657	63,9
DLCO-SB	Alter, KOF	0,824	87,7	0,833	94,4
DLCO-SB	Alter, Größe	0,772	61,3	0,778	63,9
DLCO-SB	Alter, Gew.	0,758	56,1	0,774	62,1
DLCO-SB	Alter, VK	0,768	59,8	0,783	65,8
DLCO-SB	Alter, TK	0,794	70,6	0,803	75,6
DLCO-SB	Größe, Gew.	0,507	14,4	0,490	13,1
DLCO-SB	Alter, Größe, Gewicht	0,828	59,8	0,834	62,4

Tabelle 5: Zusammenstellung der Korrelationskoeffizienten und F-Werte für die einfachen und multiplen Regressionsberechnungen zwischen der Single-Breath-Diffusionskapazität und anderen Meßgrößen der männlichen Normalpersonen (n = 86)

⁺⁾ Diese Korrelation ist auf einem Niveau von 1 % signifikant, für alle anderen Zusammenhänge besteht ein Signifikanzniveau von 0,1 %.

Alle dargestellten Zusammenhänge sind signifikant. Die Annahme exponentieller Verhältnisse, d.h. die Berechnung der linearen Regression des natürlichen Logarithmus brachte nur eine geringfügige Verbesserung der Korrelationen gegenüber der Annahme linearer Verhältnisse.

Aufgrund des hohen Korrelationskoeffizienten der folgenden Beziehung, die nur durch die Berechnung einer multiplen Regressionsgleichung verbessert werden kann, benützen wir sie in dieser Arbeit zur Normwertangabe:

$$\text{DLCO-SB/KOF} = A - B \times \text{Alter}$$

Anschließend wurde nun untersucht, ob die vorgenommene Einteilung der Normalpersonen in Teilkollektive, die nach Geschlecht und Rauchgewohnheiten voneinander getrennt sind, durch die Ergebnisse gerechtfertigt wird.

Die Probanden der einzelnen Teilgruppen erzielten folgende Mittelwerte der DLCO-SB/KOF:

Männer: $n = 86$

$$\text{DLCO-SB} = 18,78 \text{ ml/min/mmHg/m}^2 = 6,27 \text{ mmol/min/kPa/m}^2$$

$$s = 16,74 \%$$

davon waren:

Nichtraucher: $n = 43$

$$\text{DLCO-SB} = 20,00 \text{ ml/min/mmHg/m}^2 = 6,68 \text{ mmol/min/kPa/m}^2$$

$$s = 16,22 \%$$

Raucher: $n = 43$

$$\text{DLCO-SB} = 17,57 \text{ ml/min/mmHg/m}^2 = 5,87 \text{ mmol/min/kPa/m}^2$$

$$s = 14,47 \%$$

Frauen: n = 76

$$\text{DLCO-SB} = 15,47 \text{ ml/min/mmHg/m}^2 = 5,17 \text{ mmol/min/kPa/m}^2$$

$$s = 13,37 \%$$

davon waren:

Nichtraucher: n = 45

$$\text{DLCO-SB} = 16,15 \text{ ml/min/mmHg/m}^2 = 5,39 \text{ mmol/min:kPa/m}^2$$

$$s = 13,25 \%$$

Raucher: n = 31

$$\text{DLCO-SB} = 14,76 \text{ ml/min/mmHg/m}^2 = 4,93 \text{ mmol/min/kPa/m}^2$$

$$s = 11,83 \%$$

Mit dem t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben wurde geprüft, ob die jeweiligen Stichproben derselben Grundgesamtheit angehören.

Beim Vergleich der DLCO-SB der männlichen und weiblichen Probanden konnte diese Hypothese hoch signifikant verworfen werden (p kleiner 0,001). Auf demselben hohen Niveau unterscheiden sich auch die Diffusionswerte der vier nach Geschlecht und Rauchgewohnheiten eingeteilten Einzelgruppen.

Es wurde weiter untersucht, ob diese Trennung in vier Teilgruppen durch die Altersverteilung des Normalkollektivs beeinflusst war. Mit den gemessenen Single-Breath-Diffusionskapazitäten aller Probanden berechneten wir folgende Gleichung für die Altersregression des Gesamtkollektivs:

$$\begin{aligned} \text{DLCO-SB} &= 23,31 - 0,150 \times \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 7,79 - 0,050 \times \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \end{aligned}$$

$$n = 162$$

$$\text{SEE} = 14,07 \%$$

$$r = 0,643$$

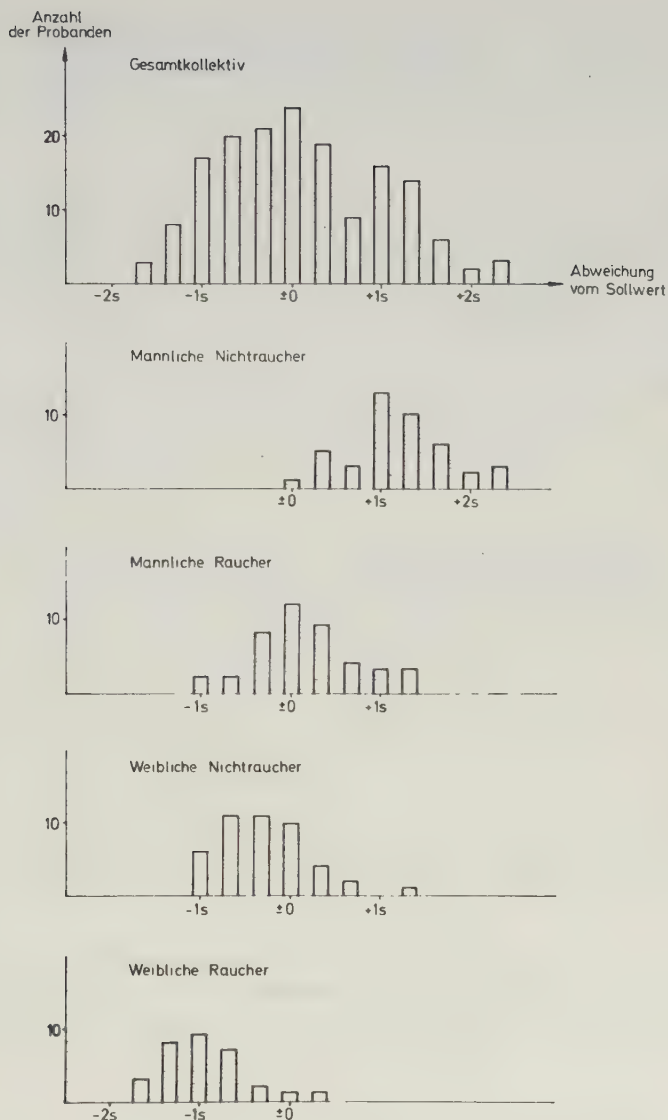


Abbildung 7: Verteilung der Single-Breath-Diffusionswerte des gesamten Normalkollektivs und der Teilgruppen angegeben im Vergleich zum Sollwert einer gemeinsamen Altersregression

Für die einzelnen Teilgruppen ergaben sich folgende Mittelwerte (Angaben in Prozent des nach der obigen Formel berechneten Sollwertes):

Männer:

	DLCO-SB = 109,8 % Soll (s = 10,45 rel %)
NR:	DLCO-SB = 117,4 % Soll (s = 6,97 rel %)
R:	DLCO-SB = 102,1 % Soll (s = 8,71 rel %)

Frauen:

	DLCO-SB = 91,6 % Soll (s = 9,46 rel %)
NR:	DLCO-SB = 95,8 % Soll (s = 7,99 rel %)
R:	DLCO-SB = 85,7 % Soll (s = 7,36 rel %)

Mit diesen Werten wurde erneut der t-Test durchgeführt. Die Teilgruppen konnten auch hier auf dem hohen Signifikanzniveau von 0,1 % unterschieden werden. In Abbildung 7 ist die Verteilung der Diffusionswerte des gesamten Normalkollektivs und der Teilgruppen dargestellt. Die eine Normalverteilung imitierende Streuung des Gesamtkollektivs entsteht durch Addition vier verschiedener, annähernd normalverteilter Teilgruppen. Will man also brauchbare Normwerte der DLCO-SB angeben, so muß man für jede der vier Gruppen eigene Regressionsgleichungen erstellen.

Mit der oben beschriebenen Art der Sollwertberechnung ergaben sich die folgenden Gleichungen für die Altersregression der Einatemzug-Diffusionskapazität männlicher Normalpersonen:

Männer gesamt: n = 86

$$\begin{aligned} \text{DLCO-SB} &= 26,42 - 0,185 \cdot \text{Alter} \text{ (ml/min/mmHg/m}^2\text{)} \\ &= 8,82 - 0,062 \cdot \text{Alter} \text{ (mmol/min/kPa/m}^2\text{)} \\ r &= 0,785 \end{aligned}$$

$$SEE = 1,96 \text{ ml} = 0,65 \text{ mmol} = 10,0 \%$$

Toleranzgrenze: 80,0 % des Sollwertes (100 % - 2 x SEE)

Nichtraucher: n = 43

$$\begin{aligned} \text{DLCO-SB} &= 28,91 - 0,213 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 9,66 - 0,071 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \end{aligned}$$

$$r = 0,916$$

$$SEE = 1,32 \text{ ml} = 0,44 \text{ mmol} = 6,6 \%$$

Toleranzgrenze: 86,8 % des Sollwertes

Raucher: n = 43

$$\begin{aligned} \text{DLCO-SB} &= 24,08 - 0,160 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 8,04 - 0,053 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \end{aligned}$$

$$r = 0,810$$

$$SEE = 1,50 \text{ ml} = 0,50 \text{ mmol} = 8,5 \%$$

Toleranzgrenze: 83,0 % des Sollwertes

Die folgenden Beziehungen gelten für die Single-Breath-Diffusionskapazität weiblicher Normalpersonen:

Frauen gesamt: n = 76

$$\begin{aligned} \text{DLCO-SB} &= 20,17 - 0,114 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 6,74 - 0,038 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \end{aligned}$$

$$r = 0,745$$

$$SEE = 1,38 \text{ ml} = 0,46 \text{ mmol} = 8,9 \%$$

Toleranzgrenze: 82,2 % des Sollwertes (100 % - 2 x SEE)

Nichtraucherinnen: n = 45

$$\begin{aligned}\text{DLCO-SB} &= 21,36 - 0,124 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 7,13 - 0,041 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2)\end{aligned}$$

$$r = 0,822$$

$$\text{SEE} = 1,23 \text{ ml} = 0,41 \text{ mmol} = 7,6 \%$$

Toleranzgrenze: 84,8 % des Sollwertes

Raucherinnen: n = 31

$$\begin{aligned}\text{DLCO-SB} &= 19,16 - 0,109 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 6,40 - 0,036 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2)\end{aligned}$$

$$r = 0,806$$

$$\text{SEE} = 1,05 \text{ ml} = 0,35 \text{ mmol} = 7,2 \%$$

Toleranzgrenze: 85,6 % des Sollwertes

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Altersabhängigkeit der Einatemzug-Diffusionskapazität lungengesunder Männer und Frauen in graphischer Darstellung.

Für die klinische Beurteilung der gemessenen Diffusionskapazitäten wurden weitgehend die von SCHNELLBÄCHER /77/ vorgeschlagenen Maßstäbe angelegt und auf unsere Normwertformeln umgerechnet. Damit ergaben sich folgende Beurteilungskriterien:

- 87 % Soll	im Normbereich (größer 100 % - 2s)
87 - 80 % Soll	fragliche Einschränkung
79 - 65 % Soll	geringgradige Einschränkung
64 - 50 % Soll	mittelgradige Einschränkung
49 - 35 % Soll	starke Einschränkung
kleiner 34 % Soll	sehr starke Einschränkung

Die von SEILER et al /78/ vorgeschlagene Berechnung der DLCO pro Liter Alveolarvolumen erscheint vor allem bei Patienten

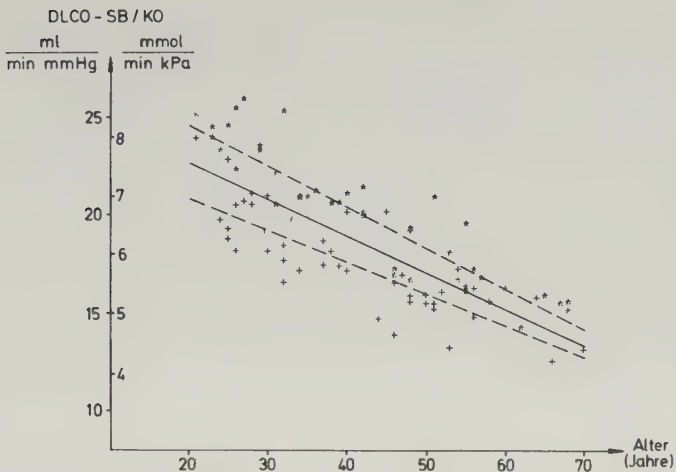


Abbildung 8: Altersabhängigkeit der Single-Breath-Diffusionskapazität
Männliche Normalpersonen (Nichtraucher *, Raucher +)
Regressionsgeraden des Gesamtkollektivs und der
Teilgruppen

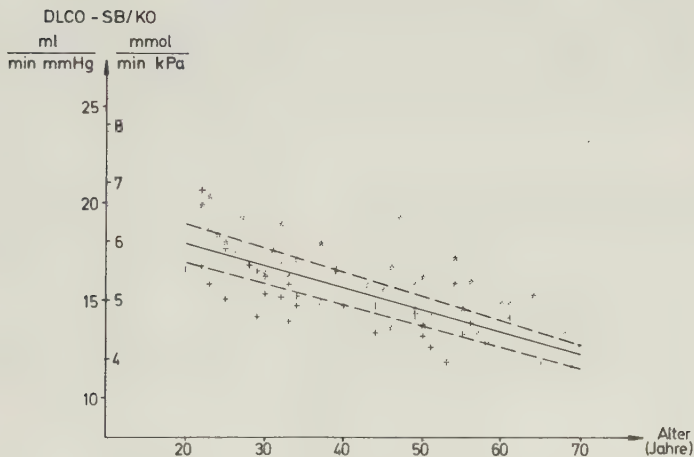


Abbildung 9: Altersabhängigkeit der Single-Breath-Diffusionskapazität
Weibliche Normalpersonen (Nichtraucher *, Raucher +)
Regressionsgeraden des Gesamtkollektivs und der
Teilgruppen

mit restriktiven Ventilationsstörungen sinnvoll. Man berücksichtigt damit die Abhängigkeit der DLCO-SB von der Vitalkapazität und kann abschätzen, ob die Volumeneinschränkung oder ein tatsächliches alveolokapilläres Diffusionshindernis die Ursache für eine Verminderung der DLCO darstellt.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Sollwertberechnung für die DLCO-SB unseres Normalkollektivs sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefaßt.

3.1.1.2 Vergleich mit der Sammelmethodik

Im Rahmen einer Meßreihe zur Reproduzierbarkeit wurden mit 32 Probanden je vier Bestimmungen der DLCO-SB an jedem der beiden Single-Breath-Meßplätze durchgeführt. Von den angefallenen 128 C¹⁸O-Versuchen war ein einziger nicht auszuwerten, während von den ebenfalls 128 Messungen an der ETS-Anlage* fünf wegfallen mußten. Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte der erhaltenen Diffusionskapazitäten, sowie die durchschnittlichen Standardabweichungen der Einzelwerte bei Mehrfachbestimmungen am gleichen Probanden.

Bei Vergleichsmessungen von 60 Patienten mit Ventilationsstörungen zeigten sich wie schon bei der Prüfung der Reproduzierbarkeit besonders bei Obstruktionen und sehr kleinen Vitalkapazitäten beträchtliche Unterschiede in der an den beiden Meßplätzen bestimmten DLCO-SB. 17 Probanden mit einer VK unter 2 l erreichten an der ETS-Anlage im Durchschnitt nur 19,7 % ihres Sollwertes für die DLCO. Bei sieben Probanden lag gleichzeitig eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes

*) ETS = End tidal sampling (vgl. S. 26)

1. Nichtraucher, männlich

		r	SEE(%)	toleranz (% Soll)
DLCO-SB/KO	= 28,91 - 0,213 xA	0,916	6,60	86,8
ln DLCO-SB/KO	= 3,441 - 0,0110xA	0,921	6,31	87,4
DLCO-SB/TK	= 8,23 - 0,057 xA	0,773	11,19	77,6
ln DLCO-SB/TK	= 2,187 - 0,0105xA	0,796	10,65	78,7
DLCO-SB	= 55,66 - 0,426 xA	0,863	9,24	81,5
ln DLCO-SB	= 4,111 - 0,0118xA	0,879	8,60	82,8
DLCO-SB	= 21,15 - 0,398 xA + 17,74 xKO	0,930	7,10	85,8
ln DLCO-SB	= 3,195 - 0,0111xA + 0,471 xKO	0,942	6,21	87,6
DLCO-SB	= 24,02 - 0,411 xA + 0,218 xGew + 8,50 xGr	0,934	6,99	86,0
ln DLCO-SB	= 3,496 - 0,0117xA + 0,0065xGew + 0,077xGr	0,949	5,94	88,1

2. Raucher, männlich

DLCO-SB/KO	= 24,08 - 0,160 xA	0,810	8,62	82,8
ln DLCO-SB/KO	= 3,234 - 0,0093xA	0,819	8,08	83,8
DLCO-SB/TK	= 6,78 - 0,033 xA	0,518	12,85	74,3
ln DLCO-SB/TK	= 1,930 - 0,0060xA	0,515	12,06	75,9
DLCO-SB	= 45,15 - 0,296 xA	0,713	11,39	77,2
ln DLCO-SB	= 3,853 - 0,0090xA	0,723	10,51	79,0
DLCO-SB	= 13,08 - 0,303 xA + 17,25 xKO	0,846	9,03	82,0
ln DLCO-SB	= 2,923 - 0,0092xA + 0,500 xKO	0,847	8,33	83,3
DLCO-SB	= 0,125 - 0,290 xA + 0,143 xGew + 19,7 xGr	0,837	9,38	81,2
ln DLCO-SB	= 2,576 - 0,0088xA + 0,0042xGew + 0,55 xGr	0,837	9,49	81,0

Tab. 6: Zusammenstellung der Regressionsformeln, Korrelationskoeffizienten, Standardabweichungen und Toleranzgrenzen für die Normalwertberechnung der DLCO-SB männlicher Probanden
A = Lebensalter (Jahre); KO = Körperoberfläche (m²); Gew = Gewicht (kg); Gr = Größe (m);
TK = Totalkapazität (l); DLCO-SB (1 ml/min/mmHg = 0,334 mmol/min/kPa)

1. Nichtraucher, weiblich

DLCO-SB/KO	= 21,36 - 0,123 xA	0,822	7,45	85,1
ln DLCO-SB/KO=	3,103 - 0,0088xA	0,821	7,44	85,1
DLCO-SB/TK	= 6,76 - 0,019 xA	0,435	9,32	81,4
ln DLCO-SB/TK=	1,915 - 0,0032xA	0,439	8,88	82,2
DLCO-SB	= 34,92 - 0,185 xA	0,680	10,40	79,2
ln DLCO-SB	= 3,588 - 0,0071xA	0,693	10,36	79,3
DLCO-SB	= 11,18 - 0,202 xA + 14,68 xKO	0,840	7,29	85,4
ln DLCO-SB	= 2,713 - 0,0077xA + 0,539 xKO	0,848	7,56	84,9
DLCO-SB	= 4,58 - 0,197 xA + 0,154 xGew + 13,0xGr	0,838	7,41	85,2
ln DLCO-SB	= 2,517 - 0,0076xA + 0,0058xGew + 0,44xGr	0,846	7,69	84,6

2. Raucher, weiblich

DLCO-SB/KO	= 19,16 - 0,109 xA	r	0,806	7,20		85,6
ln DLCO-SB/KO	= 2,984 - 0,0074xA		0,816	6,60		86,8
DLCO-SB/TK	= 6,93 - 0,040 xA		0,580	13,99		72,0
ln DLCO-SB/TK	= 1,977 - 0,0079xA		0,579	13,52		73,0
DLCO-SB	= 32,08 - 0,174 xA		0,611	11,85		76,3
ln DLCO-SB	= 3,484 - 0,0067xA		0,629	10,30		79,4
DLCO-SB	= 5,57 - 0,188 xA + 16,07 xKO		0,855	7,28		85,4
ln DLCO-SB	= 2,472 - 0,0073xA + 0,614 xKO		0,873	6,74		86,5
DLCO-SB	= 2,48 - 0,191 xA + 0,187 xGew + 11,2xGr		0,856	7,37		85,3
ln DLCO-SB	= 2,205 - 0,0075xA + 0,0073xGew + 0,39xGr		0,874	6,75		86,5

Tab. 7: Zusammenstellung der Regressionsformeln, Korrelationskoeffizienten, Standardabweichungen und Toleranzgrenzen für die Normalwertberechnung der DLCO-SB weiblicher Probanden

A = Lebensalter (Jahre); KO = Körperoberfläche (m^2); Gew = Gewicht (kg); Gr = Größe (m);

TK = Totalkapazität (l); DLCO-SB (1 ml/min/mmHg = 0,334 mmol/min/kPa)

	Sammelmethodik		Massenspektrometer	
	Wert	St.-abw. %	Wert	St.-abw. %
Gesamtkollektiv n=32				
VK (ml)	2790	6,24	2840	7,54
TK (ml)	5150	7,74	5380	3,17
DLCO-SB +)	9,45	14,56	15,15	5,20
Lungengesunde n=10				
VK (ml)	3550	6,22	3690	5,07
TK (ml)	6230	5,62	6440	2,95
DLCO-SB +)	12,96	10,05	19,81	4,90
Restriktive n=6				
VK (ml)	1960	4,24	1810	6,06
TK (ml)	3650	7,04	3920	3,11
DLCO-SB +)	6,74	16,28	10,22	6,54
Obstruktive n=7				
VK (ml)	2110	6,35	2150	6,74
TK (ml)	4110	13,16	4990	3,42
DLCO-SB +)	6,51	15,74	13,84	6,11

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen von Vital- und Totalkapazität und DLCO-SB bei Wiederholungsmessungen

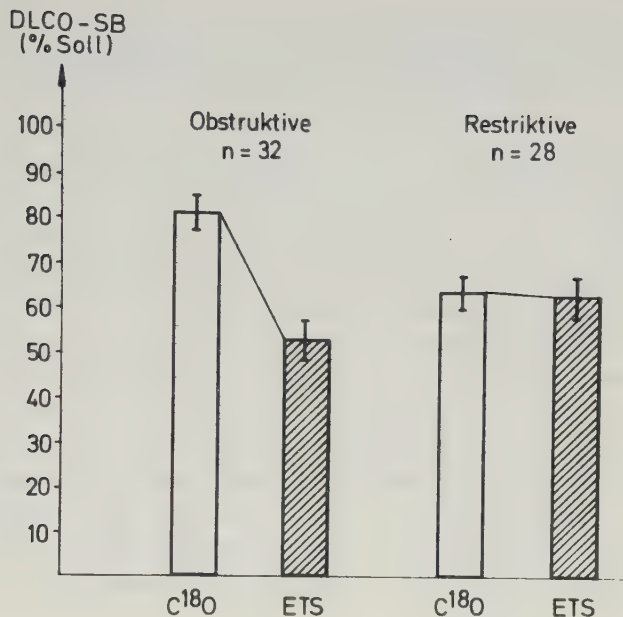
⁺) Einheit der DLCO: 1 ml/min/mmHg = 0,334 mmol/min/kPa

vor, ihr Durchschnittswert sank auf 14,3 % Soll. Auch bei der $C^{18}O$ -Messung zeigten die Patienten mit geringer Vitalkapazität Diffusionseinschränkungen. Sie erreichten jedoch hier zwischen 30 % und 80 % ihres Sollwertes (Mittelwert 54,2 %).

Obwohl ein Teil der Probanden in dieser Meßreihe sicher unter einer kombinierten Ventilationsstörung zu leiden hatte, ließ sich eine Einteilung nach Obstruktion und Restriktion durchführen. 28 Probanden zeigten keine Erhöhung des Atemwegwiderstandes, während ihre Vitalkapazität auf 50,51 % des Sollwertes ($s = 7,49$) vermindert war. Dagegen war die Resistance bei 32 Patienten deutlich erhöht, ihre VK betrug jedoch mindestens 60 % des Sollwertes. Bei diesen Probanden betrug der gemessene Atemwegwiderstand im Durchschnitt 6,64 cmWS/l/sec ($s = 2,51$).

	Anzahl	DLCO-SB C18O		DLCO-SB ETS	
		% Soll	s	% Soll	s
Restriktive gesamt	28	61,32	16,82	50,32	21,57
davon VK über 2 l	18	64,28	16,04	62,67	18,96
Obstruktive gesamt	32	75,80	21,64	44,58	25,91
davon VK über 2 l	25	81,60	19,72	53,12	22,36

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der DLCO-SB nach beiden Methoden bei Patienten mit Ventilationsstörungen



Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm SM$) des CO-Transfers nach der herkömmlichen (ETS) und der massenspektrometrischen (C¹⁸O) Meßtechnik bei Patienten mit Ventilationsstörungen

Abbildung 1o

Unter Weglassen der Patienten mit einer VK unter 2 l, deren Diffusionsmessungen nach der Sammelmethode nicht verwertbar erscheinen, läßt sich mit Hilfe des t-Testes zeigen, daß bei Patienten mit restriktiv veränderten Lungen Bestimmungen der DLCO-SB an beiden Meßplätzen statistisch signifikant nicht unterscheidbare Ergebnisse liefern. Dagegen ergibt die ETS-Methode bei obstruktiven Patienten sicher niedrigere

Diffusionswerte (p kleiner 0,001). Abbildung 10 zeigt die Gegenüberstellung der Durchschnittswerte für 43 Probanden mit einer Vitalkapazität über 2 l.

Aus den Ergebnissen der $C^{18}O$ -Methode läßt sich schließen, daß kein notwendiger Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Atemwegwiderstandes und einer Verminderung der DLCO-SB besteht. Bei 13 von 25 Patienten mit Atemwegobstruktionen und normalen Lungenvolumina ließ sich keine Einschränkung der Diffusionskapazität nachweisen. Mit der Sammelmethode ergab sich dies nur für 6 von 25 Probanden.

Eine restriktive Lungenveränderung ist dagegen nach beiden Methoden bis auf wenige Ausnahmen mit einer Diffusionseinschränkung verbunden. Obwohl mit der $C^{18}O$ -Methode im Mittel etwas höhere Werte gemessen wurde, ergab sich bei der ETS-Technik aufgrund der größeren Toleranzbereiche eine etwas günstigere Beurteilung der DLCO dieser Patienten (Abb. 11).

Bei einem Inspirationsvolumen unter 2 l werden mit der ETS-Technik durchweg deutliche Diffusionseinschränkungen gemessen, während die $C^{18}O$ -Methode auch bei diesen Patienten noch differenzierte Aussagen über die Diffusionskapazität zuläßt.

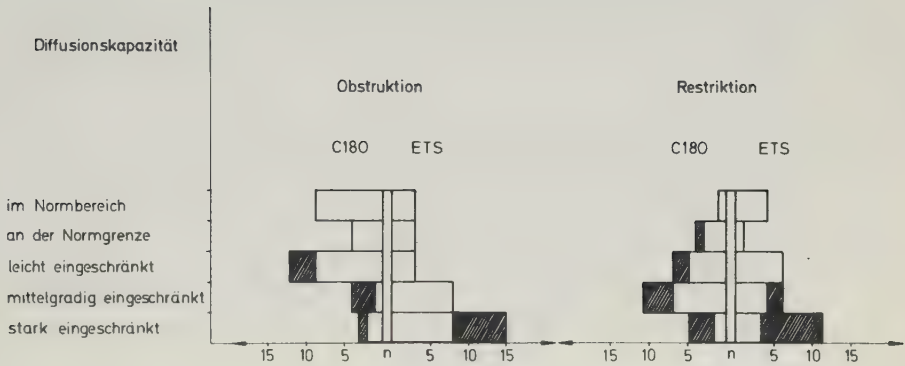


Abbildung 11: Gegenüberstellung der verwendeten Meßmethoden für die Beurteilung der DLCO-SB im Vergleich bei obstruktiven und restriktiven Lungenveränderungen (Patienten mit einem Inspirationsvolumen unter 2 l sind schraffiert dargestellt)

3.1.2 DLCO-RB

3.1.2.1 Abhängigkeit von verschiedenen Atemgrößen

Bei 34 Rückatmungsversuchen mit sechs Probanden zeigten die ermittelten Werte der DLCO-RB keine signifikante Korrelation mit der Atemfrequenz. Dagegen ergab sich eine recht gute Korrelation mit dem Atemzugvolumen. Tab.10 zeigt die Werte der einzelnen Probanden:

B.L., männlich, Nichtraucher, 23 J.

$$\begin{aligned} \text{DLCO-RB/KOF} &= 10,35 + 1,96 \cdot \text{AZV} \quad (1) \\ n &= 6 \quad r = 0,71 \end{aligned}$$

W.R., männlich, Nichtraucher, 25 J.

$$\begin{aligned} \text{DLCO-RB/KOF} &= 9,49 + 2,83 \cdot \text{AZV} \quad (1) \\ n &= 4 \quad r = 0,99 \end{aligned}$$

H.E., männlich, Nichtraucher, 27 J.

$$\begin{aligned} \text{DLCO-RB/KOF} &= 10,13 + 1,32 \cdot \text{AZV} \quad (1) \\ n &= 6 \quad r = 0,73 \end{aligned}$$

G.P., männlich, Raucher, 27 J.

$$\begin{aligned} \text{DLCO-RB/KOF} &= 9,75 + 0,71 \cdot \text{AZV} \quad (1) \\ n &= 4 \quad r = 0,94 \end{aligned}$$

D.C., weiblich, Nichtraucherin, 27 J.

$$\begin{aligned} \text{DLCO-RB/KOF} &= 8,33 + 2,10 \cdot \text{AZV} \quad (1) \\ n &= 9 \quad r = 0,63 \end{aligned}$$

H.M., weiblich, Raucherin, 25 J.

$$\begin{aligned} \text{DLCO-RB/KOF} &= 8,19 + 1,49 \cdot \text{AZV} \quad (1) \\ n &= 5 \quad r = 0,83 \end{aligned}$$

Tabelle 10: Lineare Abhängigkeit der Rebreathing-Diffusions-Kapazität vom Atemzugvolumen bei mehrmaligen Messungen an 6 lungengesunden Probanden

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Änderung der DLCO-RB/KOF von $1,735 \text{ ml/min/mmHg/m}^2$ pro Liter AZV bei einer Standardabweichung von $0,730 \text{ ml/min/mmHg/m}^2$.

Bei allen Probanden errechneten sich sehr hohe Korrelationskoeffizienten (Mittelwert $0,805$).

Wegen dieser starken Abhängigkeit ist es notwendig, zu vergleichende DLCO-RB-Werte auf gleiches Atemzugvolumen zu beziehen. In dieser Arbeit werden Rebreathing-Diffusionskapazitäten in der Regel für ein Atemzugvolumen von einem Liter angegeben. Da das Ausmaß der Abhängigkeit bei verschiedenen Probanden relativ starken Schwankungen unterworfen ist, wird die Korrektur auf den Richtwert des Atemzugvolumens bei großen Abweichungen problematisch. Es wurde daher bei allen Messungen versucht, einem Atemzugvolumen von 1 l möglichst nahe zu kommen, oder durch Mehrfachmessungen eine individuelle Korrektur zu ermöglichen.

3.1.2.2 Erstellung von Sollwerten

Mit den 145 Personen des Normalkollektivs wurden jeweils zwei Bestimmungen der DLCO-RB durchgeführt. In die Auswertung gelangten nur die Versuche mit regelmäßiger Atmung und weder zu hohem noch zu niedrigem Atemzugvolumen. Einige Versuche mußten auch aus anderen Gründen weggelassen werden (z.B. Undichtigkeiten im System oder zu früher Abbruch der Rückatmung). Insgesamt wurden 201 Messungen ausgewertet, zu einem beträchtlichen Teil wurde also nur eine Messung pro Person berücksichtigt.

Der Mittelwert der Atemzugvolumina aus allen 102 Versuchen errechnete sich mit $1,07 \text{ l}$ bei einer Standardabweichung vom 200 ml . Der 2-s-Bereich erstreckt sich also von $0,67 \text{ l}$ bis $1,47 \text{ l}$ und liegt damit innerhalb von Grenzen,

die nach unseren Erfahrungen optimale Meßergebnisse erwarten lassen. Es wurden folgende Durchschnittswerte der Rebreathing-Diffusionskapazität ermittelt:

Männer n = 77

Durchschnittsalter 41,0 Jahre (s = 13,0 Jahre)

DLCO-RB = 20,11 ml/min/mmHg (s = 20,53 %)

Frauen n = 68

Durchschnittsalter 41,8 Jahre (s = 13,6 Jahre)

DLCO-RB = 15,92 ml/min/mmHg (s = 14,16 %)

Die Regressionsberechnung der Meßergebnisse mit verschiedenen Bestimmungsgrößen der Probanden erbrachte ähnliche Ergebnisse wie bei der Single-Breath-Methode. Es ergab sich eine hohe Einzelkorrelation der DLCO-RB mit dem Alter, die durch Reduktion auf 1 m² Körperoberfläche verbessert werden kann. Die Berechnung der exponentiellen Regression bringt gegenüber der linearen keine entscheidenden Vorteile. Eine weitere Verbesserung der Korrelation gelingt auch hier durch Berechnung einer multiplen Regressionsgleichung mit denselben Variablen, auf die aber wie schon bei der DLCO-SB aus Gründen der Einfachheit verzichtet wurde.

Folgende Gleichung beschreibt also auch für die Rückatmungsmethode der Alterssollwerte der Diffusionskapazität:

$$DLCO-RB/KOF = A - B \cdot \text{Alter} \text{ (ml/min/mmHg/m}^2\text{)}$$

In den Tabellen 11 und 12 sind diese und mögliche andere Berechnungsformeln für die Sollwerte der DLCO-RB zusammen mit den jeweiligen Korrelationskoeffizienten und Standardabweichungen dargestellt. Alle diese Gleichungen beschreiben statistisch hoch signifikante Zusammenhänge.

1. Nichtraucher, männlich

DLCO-RB/KO	= 16,82 - 0,133 xA	r	SEE(%)	Toleranz (% Soll)
ln DLCO-RB/KO	= 2,902 - 0,0119xA	0,841	10,65	78,7
DLCO-RB	= 32,34 - 0,262 xA	0,851	9,82	80,4
ln DLCO-RB	= 3,570 - 0,0127xA	0,815	11,95	76,1
DLCO-RB	= 20,07 - 0,255 xA + 6,29 xKO	0,831	11,20	77,6
ln DLCO-RB	= 2,934 - 0,0122xA + 0,327xKO	0,856	10,94	78,1
DLCO-RB	= 10,33 - 0,245 xA + 0,043 xGew + 10,3 xGr	0,877	9,74	80,5
ln DLCO-RB	= 2,775 - 0,0122xA + 0,0031xGew + 0,31 xGr	0,858	11,17	77,7
		0,875	9,90	80,2

2. Raucher, männlich

DLCO-RB/KO	= 13,94 - 0,095 xA	0,740	10,82	78,4
ln DLCO-RB/KO	= 2,678 - 0,0094xA	0,750	9,70	80,6
DLCO-RB	= 25,34 - 0,164 xA	0,620	13,80	72,4
ln DLCO-RB	= 3,255 - 0,0084xA	0,616	12,58	74,8
DLCO-RB	= 2,70 - 0,184 xA + 12,62 xKO	0,786	11,42	77,2
ln DLCO-RB	= 2,089 - 0,0095xA + 0,651 xKO	0,783	10,16	79,7
DLCO-RB	= -5,12 - 0,176 xA + 0,120 xGew + 12,8 xGr	0,785	11,62	76,8
ln DLCO-RB	= 1,736 - 0,0091xA + 0,0065xGew + 0,62 xGr	0,781	10,44	79,1

Tab. 11: Zusammenstellung der Regressionsformeln, Korrelationskoeffizienten, Standardabweichungen und Toleranzgrenzen für die Normwertberechnung der DLCO-RB männlicher Probanden
A = Lebensalter (Jahre); KO = Körperoberfläche (m²); Gew = Gewicht (kg); Gr = Größe (m);
Angaben der DLCO-RB in ml/min/mmHg (= 2,99 x mmol/min/kPa)

1. Nichtraucher, weiblich

DLCO-RB/KO	= 13,25 - 0,078 xA	r	SEE(%)	Toleranz (% Soll)
ln DLCO-RB/KO	= 2,626 - 0,0080xA	0,842	7,27	85,5
DLCO-RB	= 21,02 - 0,110 xA	0,842	6,70	86,6
ln DLCO-RB	= 3,080 - 0,0089xA	0,731	8,97	82,1
DLCO-RB	= 8,84 - 0,123 xA + 7,71 xKO	0,738	8,84	82,3
ln DLCO-RB	= 2,332 - 0,0077xA + 0,473 xKO	0,846	6,61	86,8
DLCO-RB	= 6,69 - 0,123 xA + 0,090 xGew + 5,7 xGr	0,849	7,14	85,7
ln DLCO-RB	= 2,187 - 0,0077xA + 0,0055xGew + 0,36xGr	0,849	6,65	86,7
		0,851	7,09	85,8

2. Raucher, weiblich

DLCO-RB/KO	= 12,17 - 0,073 xA	r	SEE(%)	Toleranz (% Soll)
ln DLCO-RB/KO	= 2,532 - 0,0079xA	0,762	8,81	82,4
DLCO-RB	= 19,90 - 0,108 xA	0,767	8,24	83,5
ln DLCO-RB	= 3,017 - 0,0070xA	0,626	11,45	77,1
DLCO-RB	= 6,49 - 0,120 xA + 8,24 xKO	0,625	11,05	77,9
ln DLCO-RB	= 2,125 - 0,0078xA + 0,547 xKO	0,805	8,29	83,4
DLCO-RB	= 1,17 - 0,117 xA + 0,084 xGew + 8,4 xGr	0,810	8,47	83,1
ln DLCO-RB	= 1,798 - 0,0077xA + 0,0057xGew + 0,54xGr	0,806	8,38	83,2
		0,812	8,58	82,9

Tab. 12: Zusammenstellung der Regressionsformeln, Korrelationskoeffizienten, Standardabweichungen und Toleranzgrenzen für die Normwertberechnung der DLCO-RB weiblicher Probanden

A = Lebensalter (Jahre); KO = Körperoberfläche (m²); Gew = Gewicht (kg); Gr = Größe (m);

Angaben der DLCO-RB in ml/min/mmHg (= 2,99 x mmol/min/kPa)

Auch für die DLCO-RB wurde untersucht, ob die Trennung der Sollwertangaben nach Geschlecht und Rauchgewohnheiten notwendig ist. In Tabelle 13 sind die mittleren Rückatmungsdiffusionskapazitäten der Teilgruppen aufgeführt. Die Angaben in Prozent des Sollwertes wurden mit der Gleichung der Altersregression des Gesamtkollektivs berechnet:

$$\text{DLCO-RB} = 14,6 - 0,095 \cdot \text{Alter (ml/min/mmHg/m}^2\text{)}$$

$$n = 145 \quad \text{SEE} = 12,61 \% \quad r = 0,699$$

DLCO-RB/KOF	n	ml/min/mmHg/m ²		% Soll	
		$\bar{x}$	s (%)	$\bar{x}$	s (%)
Männer gesamt	77	10,70	18,99	104,61	12,84
Männer NR	39	11,32	19,69	110,95	11,70
Männer R	38	10,06	15,87	98,08	10,78

Frauen gesamt	68	9,57	14,09	95,25	9,66
Frauen NR	40	10,01	13,27	98,78	8,45
Frauen R	28	9,13	13,54	90,21	8,91

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der DLCO-RB der Teilgruppen des Normalkollektivs als Absolutwerte und in Prozent des Sollwertes einer gemeinsamen Altersregressionsformel

Mit dem t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben wurde geprüft, ob die Teilstichproben derselben Grundgesamtheit angehören. Die Trennung der Geschlechtsgruppen war sowohl bei den Absolutwerten als auch bei den Prozentangaben hoch signifikant möglich (p kleiner 0,001).

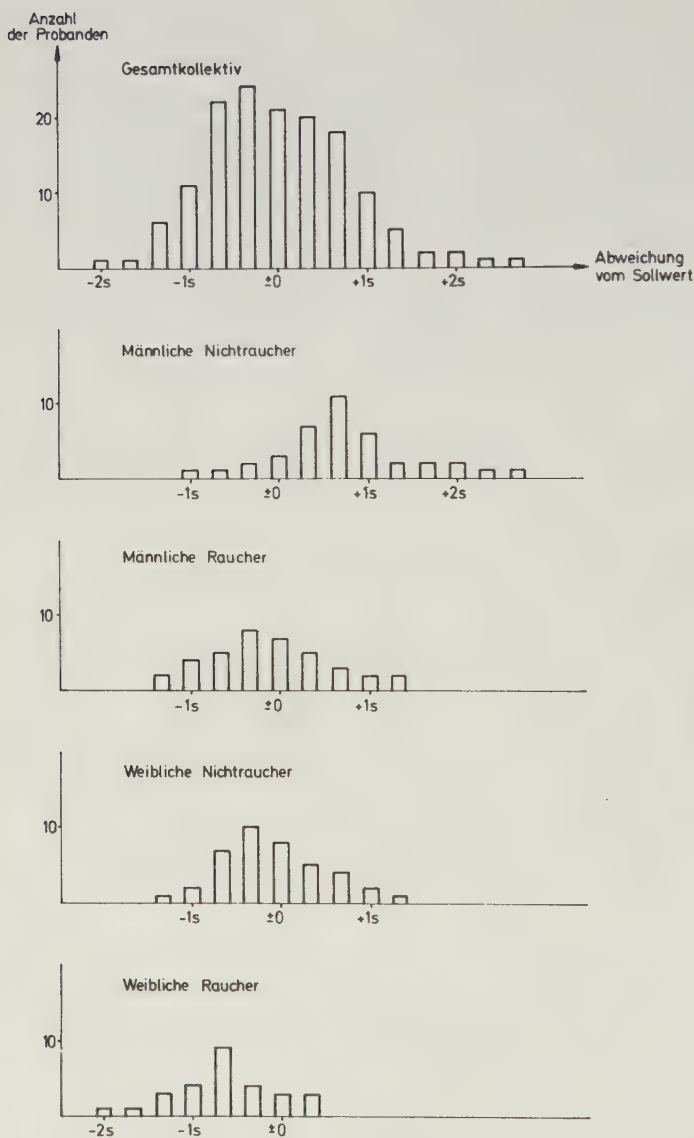


Abbildung 12: Verteilung der Rückatmungsdiffusionskapazitäten unseres Normalkollektivs und Auftrennung in nach Geschlecht und Rauchgewohnheiten unterschiedene Teilgruppen

Bei Männer und Frauen gab es statistisch gesicherte Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtraucher. Bei den Absolutwerten errechnete sich in beiden Fällen eine Signifikanz von 0,01, bei den Angaben in Prozent des Altersollwertes war p kleiner 0,001.

Statistisch nicht unterscheidbar waren die Stichproben der weiblichen Nichtraucher und der männlichen Raucher.

Diese Übereinstimmung, die auch in Abbildung 12 sichtbar ist, wurde jedoch als Zufallsbefund betrachtet und nicht weiter verfolgt. Es wurden also wie bei der Single-Breath-Methode auch bei der DLCO-RB für die Sollwerte jeder Teilgruppe eigene Regressionsgleichungen berechnet.

Wie bei der Einatemzugmethode werden die Sollwerte der Rückatmungsdiffusionskapazität durch die einfache lineare Regression der auf 1 m^2 Körperoberfläche reduzierten Diffusionswerte mit dem Alter berechnet. Die unten angegebenen Regressionsgleichungen männlicher Normalpersonen wurden auf ein Atemzugvolumen von 1 l bezogen.

Männer gesamt: n = 77

$$\begin{aligned}\text{DLCO-RB} &= 15,39 - 0,114 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 5,14 - 0,038 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \\ r &= 0,746\end{aligned}$$

$$\text{SEE} = 1,34 \text{ ml} = 0,45 \text{ mmol} = 12,69 \%$$

Toleranzgrenze: 74,6 % des Sollwertes (100 % - 2 x SEE)

Nichtraucher: n = 39

$$\begin{aligned}\text{DLCO-RB} &= 16,82 - 0,133 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 5,62 - 0,044 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \\ r &= 0,841\end{aligned}$$

$$\text{SEE} = 1,20 \text{ ml} = 0,40 \text{ mmol} = 10,65 \%$$

Toleranzgrenze: 78,7 % des Sollwertes

Raucher: n = 38

$$\begin{aligned}\text{DLCO-RB} &= 13,94 - 0,095 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 4,66 - 0,032 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \\ r &= 0,740\end{aligned}$$

$$\text{SEE} = 1,08 \text{ ml} = 0,36 \text{ mmol} = 10,82 \%$$

Toleranzgrenze: 78,4 % des Sollwertes

Bezogen auf 1 m^2 Körperoberfläche und 1 l Atemzugvolumen ergeben sich für die DLCO-RB weiblicher Normalpersonen die folgenden Regressionsgleichungen:

Frauen gesamt: $n = 68$

$$\begin{aligned}\text{DLCO-RB} &= 12,74 - 0,076 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 4,26 - 0,025 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \\ r &= 0,765\end{aligned}$$

$$\text{SEE} = 0,88 \text{ ml} = 0,29 \text{ mmol} = 9,17 \%$$

Toleranzgrenze: $81,7 \%$ des Sollwertes ($100 \% - 2 \times \text{SEE}$)

Nichtraucherinnen: $n = 40$

$$\begin{aligned}\text{DLCO-RB} &= 13,25 - 0,078 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 4,43 - 0,026 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \\ R &= 0,842\end{aligned}$$

$$\text{SEE} = 0,73 \text{ ml} = 0,24 \text{ mmol} = 7,20 \%$$

Toleranzgrenze: $85,4 \%$ des Sollwertes

Raucherinnen: $n = 28$

$$\begin{aligned}\text{DLCO-RB} &= 12,17 - 0,073 \cdot \text{Alter} \quad (\text{ml/min/mmHg/m}^2) \\ &= 4,06 - 0,024 \cdot \text{Alter} \quad (\text{mmol/min/kPa/m}^2) \\ r &= 0,762\end{aligned}$$

$$\text{SEE} = 0,81 \text{ ml} = 0,27 \text{ mmol} = 8,90 \%$$

Toleranzgrenze: $82,2 \%$ des Sollwertes

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die graphische Darstellung der Altersabhängigkeit der Rückatmungsdiffusionskapazität lungengesunder Männer und Frauen.

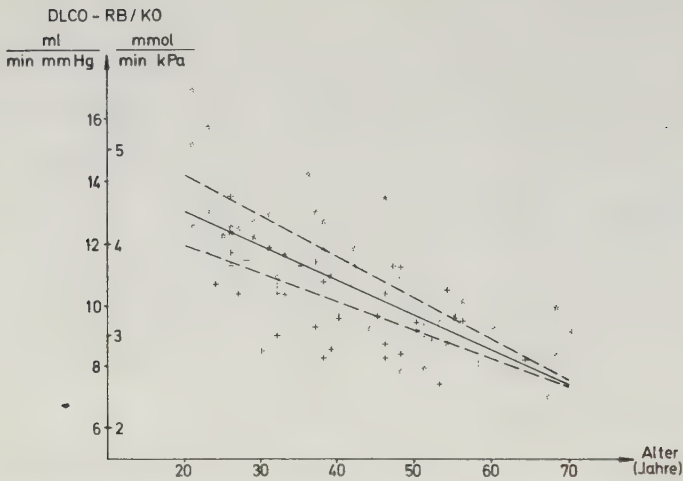


Abbildung 13: Altersabhängigkeit der Diffusionskapazität im Rückatmungsverfahren
Männliche Normalpersonen (Nichtraucher *, Raucher +)
Regressionsgeraden des Gesamtkollektivs und der Teilgruppen

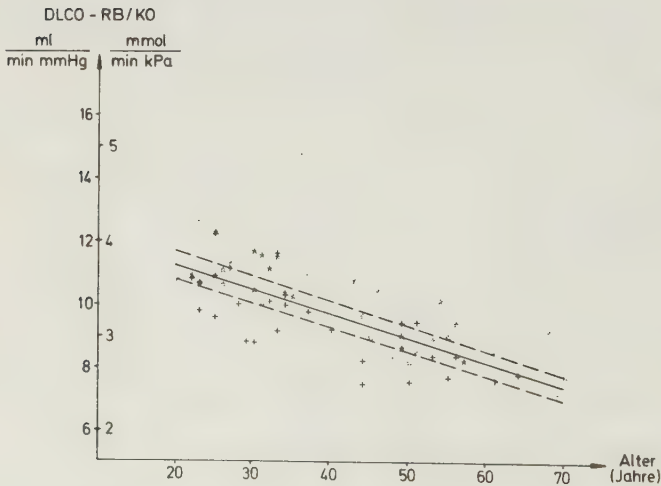


Abbildung 14: Altersabhängigkeit der Diffusionskapazität im Rückatmungsverfahren
Weibliche Normalpersonen (Nichtraucher *, Raucher +)
Regressionsgeraden des Gesamtkollektivs und der Teilgruppen

3.1.2.3 Reproduzierbarkeit der Messung der DLCO-RB

Bei 20 Probanden aus dem Normalkollektiv, die zwei Rückatmungsversuche bei annähernd gleicher Atemtiefe durchgeführt hatten, wurde die Reproduzierbarkeit der DLCO-RB berechnet. In einer anschließenden Meßreihe wurden 20 Probanden zu zwei Messungen mit variiertem Atemtiefe gehalten.

	Messung I	Messung II	Mittl. Abweich.	Maximale Abweich.
Konstante Atemtiefe n=20				
AZV (ml)	930	970	160 =16,5%	300 =27,2%
s (ml)	330	260	160	
FRC (ml)	2840	2830	230 =5,0%	470 =11,6%
s (ml)	660	700	140	
DLCO-RB +)	10,11	10,32	0,47 =4,5%	1,18 =10,2%
s +)	1,57	1,93	0,32	
Varierte Atemtiefe n=20				
AZV (ml)	700	1670	970 =58,1%	1800 =72,0%
s (ml)	150	370	370	
FRC (ml)	3240	2950	290 =9,0%	1090 =27,7%
s (ml)	770	760	490	
DLCO-RB +)	10,55	12,50	1,95 =18,5%	4,05 =30,1%
s +)	1,42	1,70	1,07	
DLCO-RB +) korr. auf 11 AZV	11,13	11,36	0,94 =8,1%	2,30 =19,0%
s +)	1,49	1,81	0,53	

Tabelle 14: Reproduzierbarkeit der DLCO-RB bei Lungengesunden in Abhängigkeit von der Atemtiefe

+) Einheit: 1 ml/min/mmHg = 0,334 mmol/min/kPa

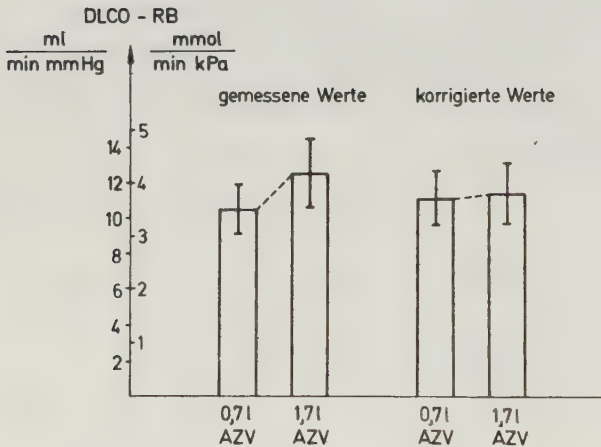


Abbildung 15: Gegenüberstellung der bei verschiedenen Atemtiefen gemessenen Rückatmungsdiffusionskapazitäten bei 20 lungengesunden Probanden ohne und mit Korrektur auf ein Atemzugvolumen von einem Liter.

Mit dem t-Test zum Vergleich von Mittelwerten verbundener Stichproben wurde die Reproduzierbarkeit der Wiederholungsmessungen geprüft. Bei der Meßreihe mit konstanter Atemtiefe waren Atemzugvolumen, funktionelle Residualkapazität und die Diffusionskapazität von Versuch zu Versuch statistisch signifikant nicht unterscheidbar.

Dagegen waren die Ergebnisse aller drei Variablen bei den Messungen mit unterschiedlicher Atemtiefe bereits auf dem 5 %-Niveau unterscheidbar. Bei einer durchschnittlichen

Erhöhung des Atemzugvolumens um 970 ml sank die gemessene FRC im Mittel um 290 ml, d.h. etwa 30 % der Atmungsver-
tiefung wurden aus Anteilen des expiratorischen Reserve-
volumens bestritten. Die durchschnittliche Erhöhung der
DLCO-RB um 18,5 % läßt sich durch Bezug auf ein konstan-
tes Atemzugvolumen sehr effektiv korrigieren (Abb. 15).
Die verbleibenden Diskrepanzen sind statistisch nicht
signifikant, erreichen jedoch im Einzelfall deutlich
größeres Ausmaß als bei der Meßreihe mit konstanter
Atemtiefe.

3.1.2.4 Korrelation der DLCO-RB mit den anderen Methoden zur Bestimmung der DLCO

140 Probanden gehörten beiden Stichproben zur Normwert-
ermittlung der $DLCO^{18}O$. Die bei einer Ventilation von
einem Liter pro Atemzug gemessene Rebreathing-Diffusions-
kapazität war in allen Fällen deutlich niedriger als die
Single-Breath-Diffusionskapazität; im Durchschnitt betrug
sie bei den männlichen Normalpersonen 57 %, bei den
weiblichen 61,4 % der $DLCO-SB$. Wie in Abbildung 16 dar-
gestellt ist, besteht zwischen den Ergebnissen beider
Meßmethoden eine enge Korrelation ($r = 0,844$). Mit einer
Standardabweichung von 12,4 % läßt sich mit einer Methode
das Ergebnis der anderen voraussagen.

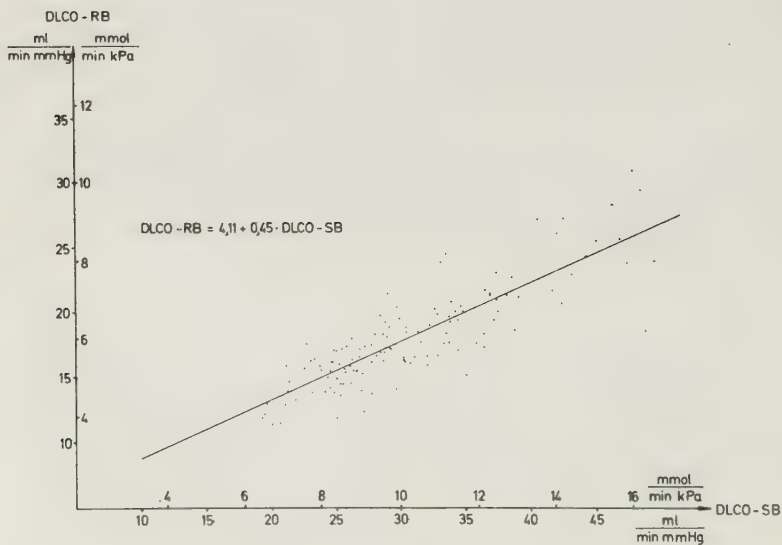


Abbildung 16: Korrelation der $DLCO-RB$ bei $AZV = 1$ l mit der $DLCO-SB$
bei lungengesunden Probanden ($n = 140$)

Die Korrelations der beiden Meßmethoden läßt sich noch verbessern ($r = 0,904$), wenn man bei der Rückatmungsmethode als Bezugswert ein Atemzugvolumen annimmt, das ebenso hoch ist wie die Vitalkapazität bei der Single-Breath-Messung. Auch nach dieser nur theoretisch vollziehbaren Angleichung der Methoden erhält man mit der DLCO-RB signifikant kleinere Werte; bei den Männern im Mittel 82,0 % bei den Frauen 80,3 % der DLCO-SB. Mit einer Standardabweichung von 10,6 % gehen beide Meßwerte auseinander hervor.

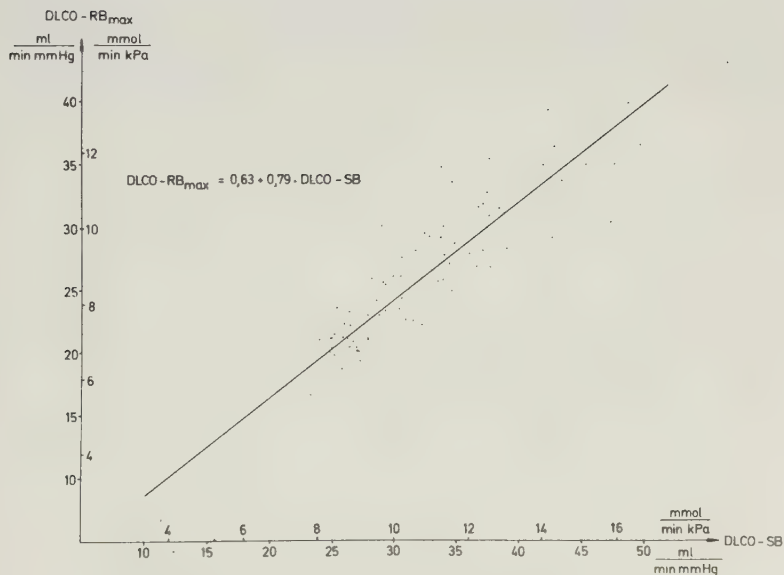


Abbildung 17: Korrelation des theoretischen Maximalwertes der DLCO-RB (AZV=VK) mit der DLCO-SB bei lungengesunden Probanden ($n = 140$)

Bei 20 gesunden Probanden wurde untersucht, inwieweit sie durch Hyperventilation diesem theoretischen Maximalwert der DLCO-RB nahekomen konnten. Die acht weiblichen Probanden erreichten im Mittel 71,3 % ihrer forcierten Vitalkapazität und 78,4 % der DLCO-SB, die zwölf männlichen Probanden dagegen 70,3 % der VK und 70,0 % der DLCO-SB. Abbildung 18 zeigt, daß alle Hyperventilationswerte der DLCO-RB oberhalb der bei Ruheatmung ermittelten Regressionsgeraden liegen. Einige der Probanden sind noch deutlich über der Geraden des theoretischen Maximalwertes der DLCO-RB gemäß Abbildung 17 dokumentiert.

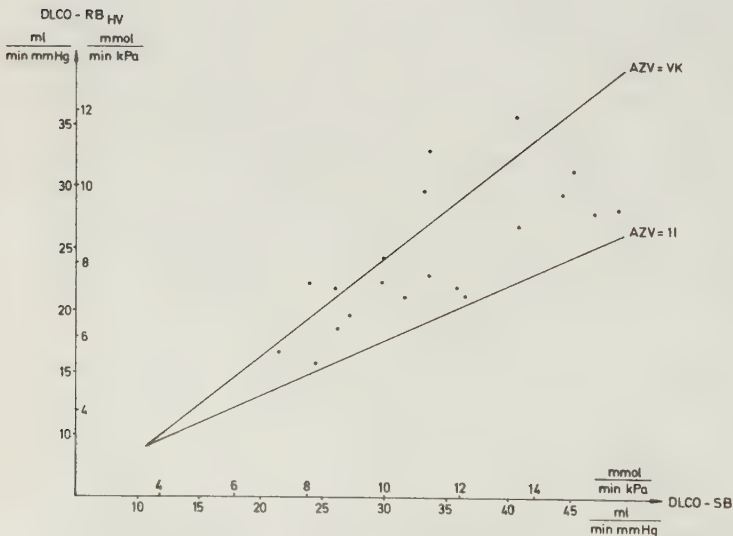


Abbildung 18: Korrelation der unter Hyperventilation gemessenen DLCO-RB mit der DLCO-SB bei 20 lungengesunden Probanden im Vergleich zu den bei AZV=1 l und AZV-VK ermittelten Regressionsgeraden

Bei jeweils 16 Patienten mit obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung wurden Vergleichsmessungen mit allen vier im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Meßtechniken zur Bestimmung der Diffusionskapazität durchgeführt. Aufgrund der beschriebenen Unzuverlässigkeit der herkömmlichen Single-Breath-Methode bei geringen Vitalkapazitäten konnten jedoch nur die Ergebnisse von 14 Patienten mit obstruktiven und 12 mit restriktiven Ventilationsstörungen für einen Vergleich herangezogen werden.

Die Klassifizierung in die beiden Teilgruppen erfolgte wie beschrieben (vgl. Seite 30) aufgrund der Meßwerte für den Atemwegwiderstand und die Vitalkapazität ohne Berücksichtigung der eigentlichen klinischen Diagnose. Die 14 Patienten, die der obstruktiven Gruppe angehörten, erreichten alle mehr als 60 % ihres Sollwertes für die Vitalkapazität. Ihr Atemwegwiderstand war im Mittel auf 6,2 (s = 1,9) cmWS/l/sec erhöht. Die 12 Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung boten einen normalen Resistancewert und eine eingeschränkte Vitalkapazität von durchschnittlich 53,5 % (s = 5,0 %) des Sollwertes.

	ETS-SB	ETS-StSt	C180-SB	C180-RB
Obstruktive n=14				
DLCO (% Soll)	55,6	57,1	86,2	85,9
s (% Soll)	20,3	14,4	16,8	10,2
s (% Istwert)	36,5	25,2	19,5	11,9
Restriktive n=12				
DLCO (% Soll)	58,8	56,3	65,4	73,0
s (% Soll)	20,4	17,7	17,1	18,9
s (% Istwert)	34,6	31,4	26,1	25,9

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der DLCO bei Patienten mit gestörter Ventilation nach den vier verschiedenen Meßverfahren
Angaben in Prozent des Sollwertes der betreffenden Methode

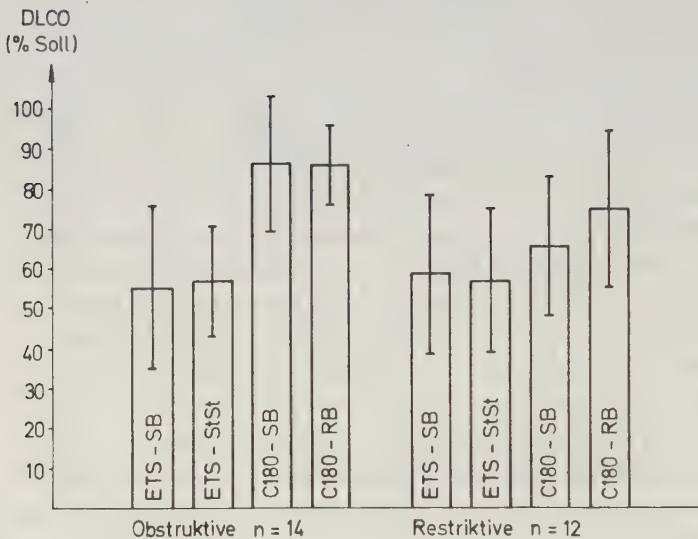


Abbildung 19: Gegenüberstellung der mit den vier besprochenen Methoden gemessenen Werte der pulmonalen Diffusionskapazitäten bei Patienten mit Ventilationsstörungen

Wie schon beim Vergleich der Single-Breath-Techniken gezeigt, ergibt sich bei Patienten mit Atemwegsobstruktion ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen an beiden Meßplätzen. Zwischen den Ein- und Mehratemzugtechniken am jeweiligen Meßplatz konnte keine signifikante Differenz festgestellt werden.

Bei der massenspektrometrischen Messung zeigen Personen mit obstruktiver Ventilationsstörung Diffusionswerte, die im Mittel etwa im Bereich der Normgrenze liegen, während nach der Sammelmethode in der Regel mittelgradige

bis starke Einschränkungen der Diffusionskapazität vorge-
täuscht werden. Bei Patienten mit restriktiver Ventila-
tionsstörung erhielten wir mit drei der vier Meßmethoden
Ergebnisse, die auf dem Signifikanzniveau von 1 % nicht
unterscheidbar sind. Im Vergleich mit dem Sollwert der
Methode lieferte lediglich die Rückatmungstechnik stati-
stisch signifikant höhere Werte.

Insgesamt läßt sich sagen, daß eine hochgradige Einschrän-
kung der Vitalkapazität nach allen Meßverfahren auch mit
einer Verminderung der Diffusionskapazität einhergeht.
Mit den herkömmlichen Techniken, sowie mit der modifizier-
ten Einatemzugmethode werden im Durchschnitt mittelgradige,
mit dem Rückatmungsverfahren dagegen nur geringe Ein-
schränkungen der DLCO bei verminderter Vitalkapazität ge-
messen.

3.1.3 DIFFUSIONSMESSUNG IM VERLAUF KLINISCHER ERKRANKUNGEN

3.1.3.1 Goodpasture-Syndrom

Ein 20-jähriger Patient, der angibt, vorher nie ernstlich
krank gewesen zu sein, erkrankt plötzlich mit Fieber, Er-
brechen und Durchfall. Im Lauf der zweiten Woche nach
Krankheitsbeginn fällt eine zunehmende Oligurie auf, die
schließlich in eine Anurie übergeht.

Bei der stationären Aufnahme am 18. Tag nach Auftreten der
Erstsymptomatik waren pathologisch verändert:

BKS (80/150), Quick (46 %), Serumkreatinin (27 mg %)

Im Urinbefund waren massiv Eiweiß und Erythrozyten, da-
gegen keine Leukozyten und Bakterien nachweisbar.

Es wurde eine Dialysebehandlung eingeleitet, die in einer Frequenz von 3x pro Woche beibehalten werden mußte, da sich die Niereninsuffizienz in der Folge nicht wieder verbesserte. Nach Ausschluß einer distal gelegenen Ursache der Anurie durch retrograde Darstellung eines unauffälligen Nierenhohlsystems ergibt sich die Verdachtsdiagnose Glomerulonephritis.

Der Patient wird in der Folgezeit zunehmend anämisch mit einem Hb-Abfall von 10 g% auf Werte um 4 g%. In der vierten Woche des stationären Aufenthalts gelingt erstmals der Nachweis zirkulierender Antikörper gegen menschliche Nierenbasalmembranen. Zehn Tage später kam es zu einer ersten starken Hämoptoe. Es bestand somit das Vollbild eines Goodpasture-Syndroms.

Zur Elimination der zirkulierenden Antikörper wurde der Patient danach einmal pro Woche einer Plasmapherese unterzogen. Unter dieser Therapie kam es zwar zu einem deutlichen Abfall des Antikörpertiters, bei unveränderter Niereninsuffizienz gab es dennoch zwei Rezidive der Hämoptoe, wobei das erste Rezidiv allerdings nur geringes Ausmaß hatte.

Klinisch und röntgenologisch bildete sich nach diesen Episoden der Hämoptoe jeweils der Befund rasch zurück. Nach dem zweiten Rezidiv wurde eine Corticoidtherapie mit zunächst 60 mg Prednisolon pro Tag durchgeführt, im weiteren Verlauf wurde die Dosis bis 25 mg/die reduziert.

Unter dieser Behandlung mit Dialysen, Plasmaphoresen und Prednisolon besserte sich der Allgemeinzustand des Patienten so weit, daß er vier Monate nach Krankheitsbeginn in ambulante Betreuung entlassen werden konnte. Leider kam es bereits wenige Tage danach zu einer erneuten Ver-

schlechterung mit massiver Hämoptoe. Der Patient verstarb eine Woche später in einer Elektrolytentgleisung mit therapierefraktärer Hyperkaliämie.

Nach dem ersten Anfall von Bluthusten bis zu seiner kurzfristigen Entlassung wurden regelmäßig die kapillären Blutgase, Hämoglobinkonzentration, Vitalkapazität, sowie die $C^{18}O$ -Diffusionskapazität des Patienten bestimmt. In Abbildung 2o ist der zeitliche Verlauf dieser Parameter dargestellt. Es zeigt sich, daß der Sauerstoffpartialdruck und das maximale Inspirationsvolumen direkt im Anschluß an die beiden ausgeprägten Hämoptysen die größte Einschränkung aufweisen, danach aber wie die klinische Symptomatik einer raschen Besserung unterliegen.

Wie von HILPERT /33/ beschrieben, findet auch bei diesem Patienten die erhebliche Anämie ihren Ausdruck in einer deutlichen Einschränkung der Diffusionskapazität. Die höchsten Werte von Hb und DLCO wurden jeweils im Anschluß an die Blutübertragungen gemessen. Die Korrektur der DLCO-SB auf normales Hämoglobin gemäß der von RIEPL/7o/ angegebenen Formel zeigt, daß tatsächlich ein Großteil der Verminderung der DLCO durch die Anämie bedingt ist, das Verlaufsbild aber im Wesentlichen durch ein weiteres Diffusionshindernis geprägt wird. Es ist zu vermuten, daß die immunologische Reaktion der Basalmembranen der Lungenalveolen mit den während des gesamten Verlaufs nachweisbaren Antikörpern den Gasaustausch in der Lunge und damit unsere Messungen der DLCO beeinflusst. Der allmähliche Aufwärtstrend der Diffusionswerte im Anschluß an einen jeweiligen Tiefpunkt mehrere Tage nach den Hämoptysen könnte demnach als Ausdruck des fallenden Antikörpertiters gewertet werden. Keiner der gemessenen Parameter war geeignet, die rezidivierenden Hämoptysen vorauszusagen.

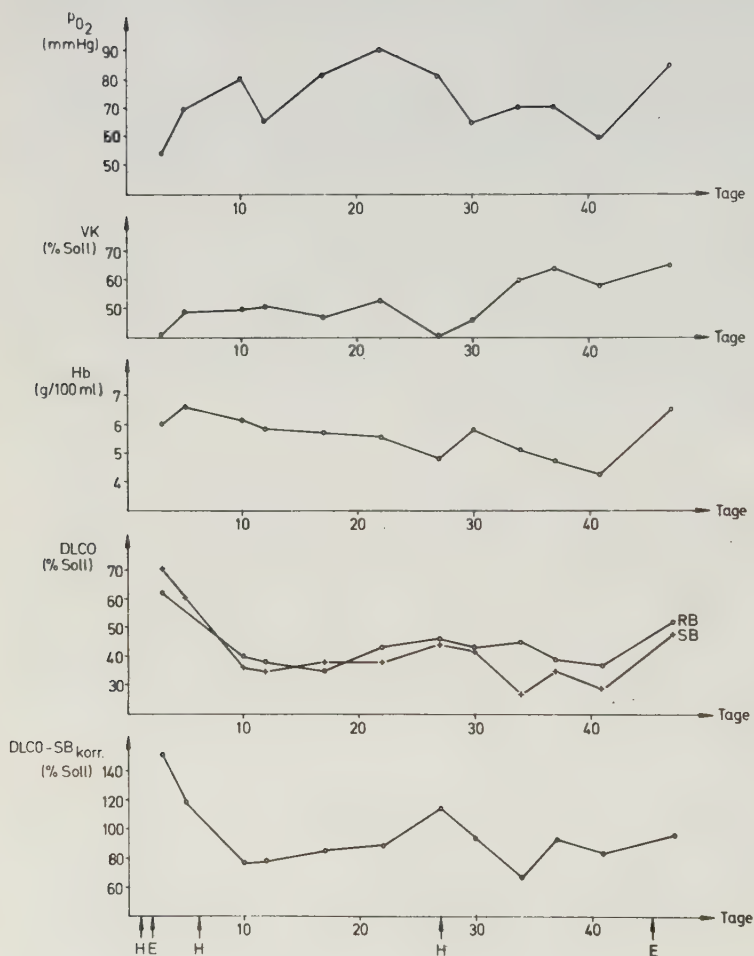


Abbildung 20: Verlaufskontrolle von arteriellem Sauerstoffpartialdruck, Vitalkapazität, Hämoglobinkonzentration und der Diffusionskapazität (DLC₀) ohne und mit Korrektur auf normales Hb bei einem Patienten mit Goodpasture-Syndrom unter der Therapie mit Dialysen und Plasmaphoresen

H = Hämoptyse

E = Blutersatz mit Erythrozytenkonzentrat

Der plötzliche Tod des Patienten beruhte letztlich wohl trotz der erneuten Hömoptoe nicht auf der pulmonalen Komponente der Erkrankung. Postmortal konnten die Veränderung der alveolären Basalmembranen mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

Die Verlaufskontrolle der $C^{18}O$ -Diffusionskapazität bei dem Patienten erbrachte die Möglichkeit, Hinweise auf das tatsächliche Ausmaß der Veränderungen an der Basalmembran unabhängig von dem stark schwankenden klinischen Befinden des Patienten zu erhalten.

3.1.3.2 Viruspneumonie mit bakterieller Superinfektion

Ein 56-jähriger Mann mit unauffälliger Anamnese erkrankte an einem fieberhaften Infekt. Seine Beschwerden waren Husten, Auswurf, Schwächegefühl und Abgeschlagenheit. Bei Anhalten der Beschwerden und Temperaturen über $38^{\circ}C$ erfolgte in der zweiten Krankheitswoche die stationäre Einweisung.

Der Patient wurde mit Zeichen einer schweren Viruspneumonie in die Klinik aufgenommen. Auf dem Röntgenbild fanden sich interstitielle Infiltrationen in den basalen Anteilen der Lunge. Auskultatorisch fiel ein verschärftes Atemgeräusch auf, sowie mittel- bis grobblasige Rasselgeräusche vor allem über der rechten Lunge. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war mäßig beschleunigt, im Blutbild zeigte sich bei normaler Gesamtleukozytenzahl eine relative Lymphozytose von 46 %. Im Sputum ließen sich keine pathogenen Keime nachweisen, im Serum fanden sich Influenzaviren vom Typ A_2 bei einem Titer von 1:256.

Unter sekretolytischer Therapie kam es zunächst zu einer raschen Rückbildung der Befunde. In der zweiten Woche jedoch sistierte diese günstige Entwicklung, unter leichtem Leukozytenanstieg nahmen die Beschwerden subjektiv wieder zu. Am 15. Tag ließen sich bei inzwischen unauffällig gewordener Serologie erstmals pathogene Bakterien im Sputum nachweisen. Infolge Resistenzentwicklung der wiederholt gefundenen *Hämophilus influenzae* gegen die zunächst verabreichten Tetracycline war der Krankheitsverlauf weiter protrahiert. Erst nach Umstellung der Antibiotikabehandlung auf Gentamycin und zusätzliche Inhalationstherapie konnte vier Wochen nach der stationären Aufnahme Beschwerdefreiheit des Patienten erreicht werden. Die zu diesem Zeitpunkt noch nachweisbaren Restinfiltrationen waren erst nach weiteren zwei Wochen vollständig zurückgebildet.

In Abbildung 21 ist der Verlauf der Vitalkapazität und der nach den beiden Meßmethoden bestimmten Diffusionskapazität von der Einweisung des Patienten bis zur völligen Befundrückbildung dargestellt.

Bei nur geringen Veränderungen der Vitalkapazität zeigen die Messungen der $DLC^{18}O$ als einziger Parameter deutlich den zweiphasigen Verlauf der Erkrankung. Die Ergebnisse liegen in guter Übereinstimmung mit dem klinischen Befund und werden durch die Resultate von Sputumbakteriologie und Serologie bestätigt.

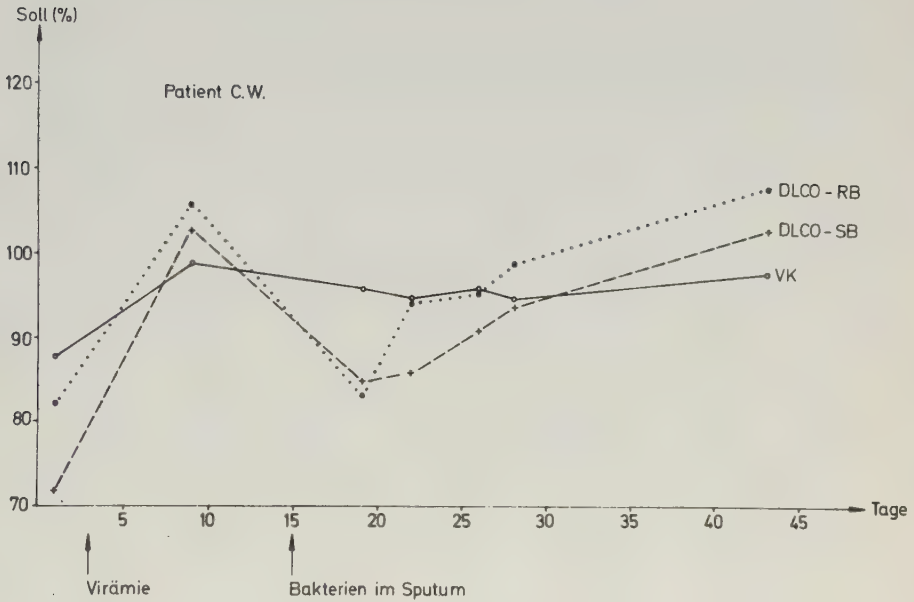


Abbildung 21: Änderungen von Vitalkapazität (VK) und Diffusionskapazitäten im Rückatmungsverfahren (DLCO-RB) und nach der Einatemzugmethode (DLCO-SB) im Verlauf einer Viruspneumonie mit bakterieller Sekundärinfektion und verzögerter Heilungstendenz

3.2 LUNGENFUNKTION NACH OPERATIVER KORREKTUR EINER FALLOT'SCHEN TETRALOGIE IM ERWACHSENENALTER.

3.2.1 SPIROMETRIE UND ATEMMECHANIK

	Langzeitergebnisse			Kurzzeit- ergebnisse
	gesamt n = 23	Männer n = 10	Frauen n = 13	gesamt (2m, 1w)
TK (ml)	4720	5600	4030	4420
s (ml)	1120	1010	600	920
% Soll	95,8	97,7	94,4	83,0
VK (ml)	3330	4070	2760	3290
s (ml)	920	910	380	980
% Soll	93,9	98,2	90,3	81,3
RV (ml)	1390	1540	1270	1130
s (ml)	390	270	440	580
% Soll	78,7	76,5	80,4	66,7
FRC (ml)	3320	3590	3110	3410
s (ml)	860	1130	530	760
% Soll	91,2	90,8	91,5	95,0
R (cmWS/l/s)	2,13	1,84	2,35	2,27
s (cmWS/l/s)	0,84	0,78	0,84	1,32
AST (%VK)	80,7	78,4	82,5	91,3
s (%VK)	8,7	11,1	6,1	3,1
% Soll	122,8	118,4	126,2	131,0

Tabelle 16: Ergebnisse der Spirometrie und Ganzkörperplethysmo-
graphie bei 26 Patienten nach Totalkorrektur einer
Fallot'schen Tetralogie

% Soll: Meßwertangaben in % der Sollgrenze
(s-Abstand vom Normalwert)

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der spirometrischen und plethysmographischen Messungen an 26 Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Erwachsenenalter. Wie im methodischen Teil (vgl. Tab. 3) beschrieben, wurde das Kollektiv nach der Dauer des postoperativen Verlaufs in Langzeit- und Kurzzeitergebnisse aufgeteilt.

Es finden sich statistisch signifikante (p kleiner 0,01) Verminderungen von Total- und Vitalkapazität, 17 bzw. 19 von 26 Probanden liegen unterhalb der Sollgrenze. Ebenfalls statistisch signifikant zeigt sich eine leichte Erhöhung der funktionellen Residualkapazität ($p < 0.05$) 8 von 26 Probanden liegen außerhalb des Normbereiches.

Bei den weiteren in Tabelle 16 angegebenen Lungenfunktionsparametern konnten keine signifikanten Abweichungen vom Normbereich festgestellt werden. Nur bei einzelnen Patienten wurden pathologische Werte für Residualvolumen (2), Atemstoßtest nach Tiffeneau (1) und Atemwegwiderstand (3) gemessen.

In Abbildung 22 sind die Ventilationsparameter der Patienten im Vergleich zu Normbereich und Normgrenze dargestellt.

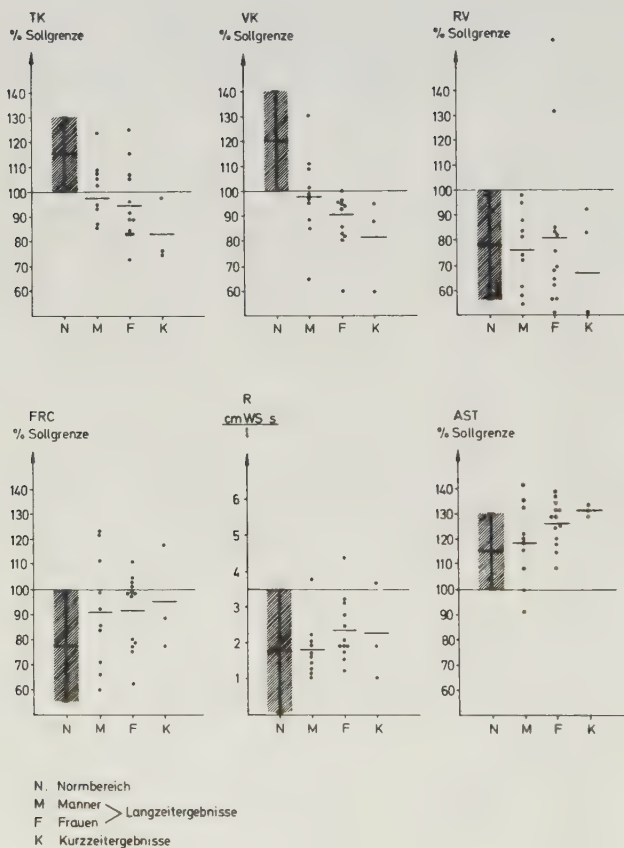


Abbildung 22: Darstellung der postoperativen Ventilationsparameter bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zu Normbereich und Normgrenze

3.2.2 CLOSING VOLUME

	Langzeitergebnisse			Kurzzeit- ergebnisse
	gesamt n = 22	Männer n = 10	Frauen n = 12	gesamt (2m, 1w)
CV (%VK)	17,4	20,6	14,7	17,3
s (%VK)	9,1	5,9	10,6	8,5
% Soll *	69,0	83,1	57,3	87,3
CC (%TK)	44,5	45,1	43,9	36,7
s (%TK)	9,1	7,7	10,5	12,0
% Soll *	98,5	99,3	97,8	98,3
N ₂ (%/l)	2,23	1,91	2,58	2,50
s (%/l)	1,24	1,53	0,86	0,92
% Soll *	94,2	80,9	105,3	112,7

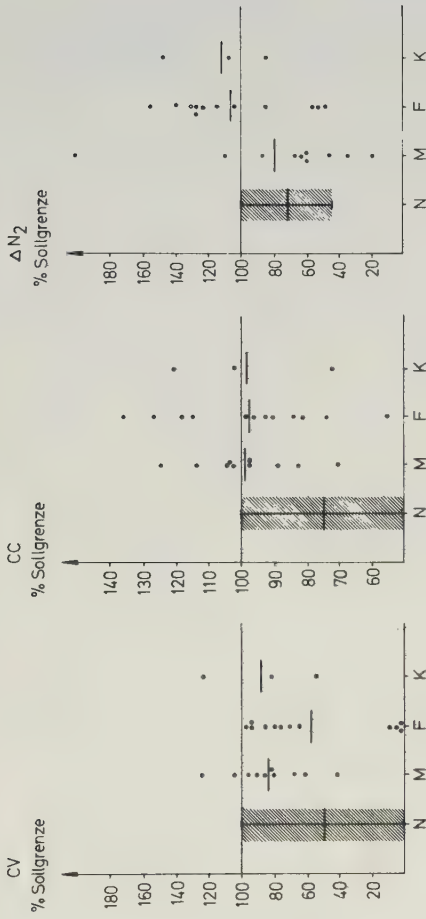
Tabelle 17: Ergebnisse der Stickstoffauswaschung in einem Atemzug bei 25 Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

Von den 25 Patienten mit korrigierter Fallot'schen Tetralogie, die sich der Stickstoffauswaschung unterzogen, zeigten drei erhöhte Closing-Volume-Werte im Verhältnis zu ihrer Vitalkapazität. Insgesamt konnte bei diesem Meßwert keine signifikante Erhöhung gegenüber den Normwerten nachgewiesen werden.

Die Closing Capacity, angegeben in Prozent der Totalkapazität, ist signifikant erhöht (p kleiner 0,001). Bei 11 von 25 Patienten wurden pathologische Werte gemessen.

*) Die Angaben beziehen sich auf die Sollgrenze; d.h. Werte größer als 100 % liegen außerhalb des Normbereichs (vgl. Abb. 23)

Ein verstärkter Anstieg des Alveolarplateaus wurde bei 3 von 12 Männern und 9 von 13 Frauen beobachtet. Für die weiblichen Probanden war diese Erhöhung hoch signifikant (p kleiner 0,001), bei den Männern ergab sich keine signifikante Abweichung von den Normwerten.



N: Normbereich
M: Männer
F: Frauen
K: Kurzzeitergebnisse

Abbildung 23: Closing Volume, Closing Capacity und Anstieg des Alveolarplateaus bei 25 Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie

3.2.3 DIFFUSIONSKAPAZITÄT

	Langzeitergebnisse			Kurzzeit- ergebnisse
	gesamt n = 23	Männer n = 10	Frauen n = 13	gesamt (2m,1w)
<u>1. C¹⁸O</u>				
DLCO-SB +)	14,7	16,9	13,1	15,9
s +)	3,3	3,1	2,6	5,2
%Soll	104,8	107,0	103,5	90,0
%Soll (Hb)	103,4	102,1	104,3	93,7
DLCO-RB +)	9,7	10,8	9,1	9,1
s +)	1,8	2,1	1,4	4,1
%Soll	112,0	116,0	109,8	83,7
%Soll (Hb)	111,4	112,0	111,0	85,0
<u>2. ETS</u>				
DLCO-SB +)	12,0	13,0	11,3	11,0
s +)	3,3	3,5	3,0	4,6
%Soll	105,7	107,3	104,5	84,0
%Soll (Hb)	104,5	101,5	106,6	84,3
DLCO-SS +)	7,4	6,7	7,9	9,2
s +)	2,2	1,6	2,4	2,1
%Soll	105,9	94,6	114,6	122,7
%Soll (Hb)	105,0	90,4	116,3	127,7

Tabelle 18: Ergebnisse der Diffusionsmessung bei 26 Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie
 % Soll: Angabe in Prozent der Sollgrenze
 % Soll (Hb): Angabe in Prozent der Sollgrenze mit Berücksichtigung der Hämoglobinkonzentration

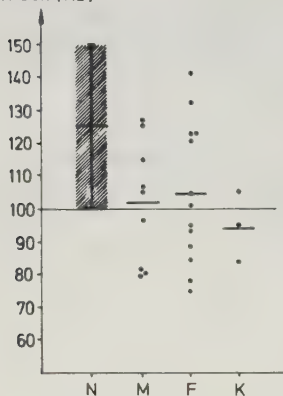
^{+) Einheit der DLCO: 1 ml/min/mmHg = 0,334 mmol/min/kPa}

Mit drei der verwendeten Methoden wurden bei den Fallot-Patienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv signifikant erniedrigte Werte der Diffusionskapazität gemessen (p kleiner 0,001), die drei frisch operierten Patienten zeigen eine deutlich erniedrigte DLCO.

Die Steady-State-Methode liefert bei den Langzeituntersuchungen ebenfalls signifikante Einschränkungen, nicht jedoch bei den Kurzzeituntersuchungen.

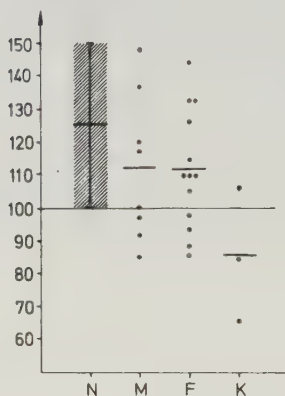
DLCO - SB - C18 O

% Soll (Hb)



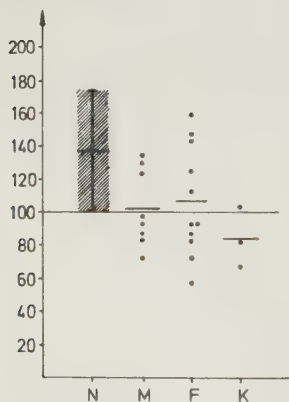
DLCO - RB - C18 O

% Soll (Hb)



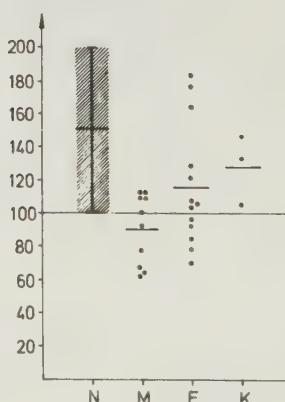
DLCO - SB - ETS

% Soll (Hb)



DLCO - SS - ETS

% Soll (Hb)



N: Normbereich

M: Männer > Langzeitergebnisse

F: Frauen > Langzeitergebnisse

K: Kurzzeitergebnisse

Abbildung 24: Diffusionskapazität von 26 Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie, Sollgrenze (100 %) und Normbereich der vier verwendeten Techniken

3.2.4 ERGOSPIROMETRIE UND BESTIMMUNG DER BLUTGASE

		Ruhe	50 Watt	75 Watt	100 Watt
Puls (1/min)	M	77 $\pm$ 17	107 $\pm$ 15	123 $\pm$ 22	134 $\pm$ 17
	F	77 $\pm$ 14	118 $\pm$ 24	140 $\pm$ 15	
	K	81 $\pm$ 10	123 $\pm$ 26	138 $\pm$ 25	
AF (1/min)	M	16 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2	21 $\pm$ 3	25 $\pm$ 3
	F	18 $\pm$ 4	27 $\pm$ 6	28 $\pm$ 7	
	K	22 $\pm$ 5	26 $\pm$ 4	30 $\pm$ 6	
AZV (ml)	M	620 $\pm$ 170	1160 $\pm$ 280	1380 $\pm$ 330	1600 $\pm$ 400
	F	460 $\pm$ 120	900 $\pm$ 150	1290 $\pm$ 340	
	K	440 $\pm$ 90	970 $\pm$ 320	1260 $\pm$ 500	
AMV (l)	M	9,5 $\pm$ 2,2	23,3 $\pm$ 5,7	28,4 $\pm$ 6,4	40,4 $\pm$ 10,5
	F	8,4 $\pm$ 2,6	24,2 $\pm$ 6,3	34,4 $\pm$ 7,2	
	K	9,5 $\pm$ 2,3	25,2 $\pm$ 7,2	36,1 $\pm$ 10	
$\dot{V}_{O_2}$ (ml/min)	M	250 $\pm$ 60	850 $\pm$ 200	1110 $\pm$ 300	1410 $\pm$ 400
	F	220 $\pm$ 70	820 $\pm$ 220	1130 $\pm$ 320	
	K	310 $\pm$ 60	1110 $\pm$ 140	1470 $\pm$ 170	
Aäq	M	4,1 $\pm$ 0,7	2,8 $\pm$ 0,8	2,6 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,6
	F	4,0 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 1,4	
	K	3,1 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,7	
O ₂ -Puls (ml)	M	3,4 $\pm$ 1,3	7,8 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 3,3	10,8 $\pm$ 3,7
	F	3,0 $\pm$ 1,2	6,9 $\pm$ 2,2	8,1 $\pm$ 2,3	
	K	3,7 $\pm$ 0,5	9,1 $\pm$ 1,4	10,9 $\pm$ 2,9	
RQ	M	0,83 $\pm$ 0,12	0,84 $\pm$ 0,10	0,87 $\pm$ 0,06	0,93 $\pm$ 0,04
	F	0,84 $\pm$ 0,10	0,88 $\pm$ 0,09	0,92 $\pm$ 0,12	
	K	0,78 $\pm$ 0,10	0,83 $\pm$ 0,07	0,92 $\pm$ 0,11	

		Ruhe	50 Watt	75 Watt	100 Watt
pO ₂ (mmHg)	M	75,6 [±] 7,5	79,0 [±] 9,6	79,0 [±] 7,4	79,3 [±] 8,1
	F	76,7 [±] 6,8	81,4 [±] 8,7	79,7 [±] 10,6	
	K	75,7 [±] 2,5	70,0 [±] 7,0	69,0 [±] 13,0	
pCO ₂ (mmHg)	M	35,7 [±] 2,8	37,6 [±] 3,1	38,4 [±] 3,8	36,1 [±] 4,5
	F	34,4 [±] 3,1	34,2 [±] 5,4	33,9 [±] 2,4	
	K	37,7 [±] 4,5	40,0 [±] 4,4	40,3 [±] 5,7	
p _H	M	7,39 [±] 0,05	7,36 [±] 0,04	7,35 [±] 0,04	7,34 [±] 0,04
	F	7,40 [±] 0,04	7,37 [±] 0,08	7,34 [±] 0,05	
	K	7,38 [±] 0,02	7,36 [±] 0,02	7,35 [±] 0,03	
HCO ₃ ($\frac{mval}{l}$)	M	21,8 [±] 2,5	21,1 [±] 1,2	20,6 [±] 2,1	19,5 [±] 1,8
	F	21,4 [±] 1,9	19,8 [±] 2,6	18,4 [±] 1,8	
	K	22,1 [±] 1,7	21,6 [±] 1,3	21,3 [±] 2,0	
V _D /V _T (%)	M	45 [±] 5	27 [±] 9	23 [±] 8	20 [±] 10
	F	41 [±] 10	28 [±] 11	24 [±] 14	
	K	39 [±] 6	23 [±] 9	18 [±] 6	
AaD _{O₂} (mmHg)	M	22,8 [±] 6,1	18,5 [±] 6,9	17,8 [±] 5,8	21,2 [±] 8,5
	F	23,7 [±] 7,8	19,8 [±] 9,8	22,8 [±] 12,8	
	K	16,5 [±] 10,0	22,0 [±] 13,4	25,9 [±] 21,0	

Tabelle 19: Ergebnisse der Spiroergometrie bei 26 Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie;
Mittelwerte und Standardabweichungen von Puls,
Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (AZV), Atemminuten-
Volumen (AMV), Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$), Atemäquivalent
(Ääq), Sauerstoffpuls (O₂-Puls), Respiratorischer
Quotient (RQ), arterielle Blutgase (pO₂, pCO₂), p_H-Wert
Standardbikarbonat, Totraumquotient (V_D/V_T) und alveolär-
arterielle Sauerstoffdifferenz (AaD_{O₂})

M = Männer (n = 10), F = Frauen (n = 13)

K = Kurzzeitergebnisse (2m, 1w)

Die Spiroergometrie mit Kontrolle der Blutgase erbrachte bei dem untersuchten Patientengut weitgehend Ergebnisse, die noch im Normbereich liegen. 18 von 24 Patienten, die sich der Ergometrie unterzogen, tolerierten das vorgesehene Belastungsprogramm vollständig. Die Frauen wurden dabei in zwei Stufen mit 50 und 75 Watt belastet, die Männer in drei Stufen mit 50, 75 und 100 Watt. Ein männlicher Patient, der wegen einer steifen Hüfte mit Handkurbelarbeit belastet wurde, zeigte bei 75 Watt objektive Zeichen der Ausbelastung (Puls über 160, RQ deutlich über 1), so daß die Messung vorzeitig beendet werden mußte. Ein 31-jähriger Mann aus der Gruppe der Kurzzeitergebnisse war ebenfalls bei 75 Watt schon annähernd ausbelastet (Puls 164, RQ 1) und bot einen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf 61 mmHg. Auf die Durchführung der Belastungsstufe von 100 Watt mußte daher verzichtet werden. Vier der weiblichen Patienten brachen die Belastung wegen eines subjektiven Überlastungs- oder Erschöpfungsgefühls von sich aus ab, ohne daß sich in den Meßdaten Zeichen einer Ausbelastung erkennen ließen.

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich ist, bot die Mehrzahl der Patienten eine leichte Ruhehyperventilation mit $p\text{CO}_2$ -Werten um 35 bei normalen pH-Werten, sowie erhöhten Meßwerten von Atemminutenvolumen, Atemäquivalent und Totraumventilation. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck von 76 mmHg ist bei den im Durchschnitt älteren Probanden der Langzeitstudie noch als normal zu bezeichnen, zumal sich die Werte unter Belastung etwas erhöhen. Für die drei jungen Probanden der Kurzzeitstudie ist ein $p\text{O}_2$ von 76 mmHg mit einem weiteren Abfall unter Belastung jedoch schon als pathologisch anzusehen. Der Säure-Basen-Haushalt in Ruhe und Belastung war unauffällig.

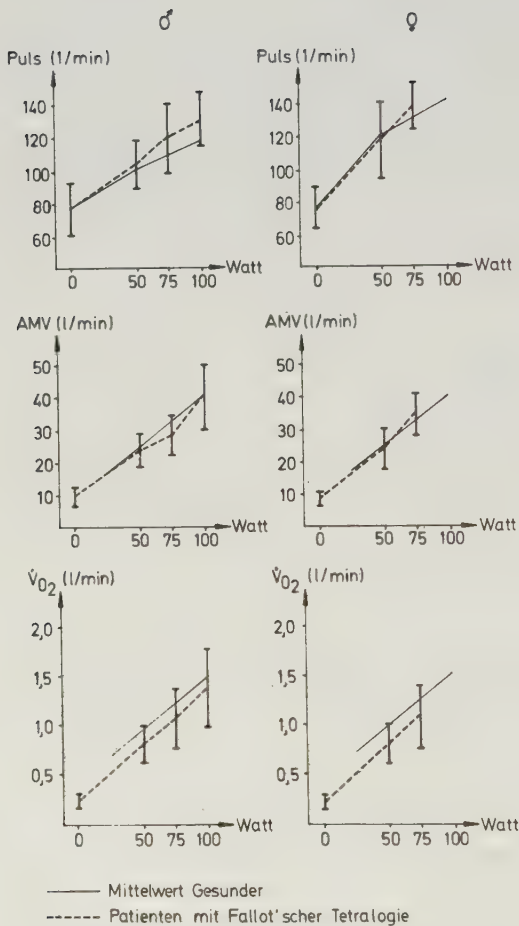


Abbildung 25: Verhalten von Puls, Atemzeitvolumen und Sauerstoffaufnahme unter submaximaler Belastung von 24 Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zu den Mittelwerten gesunder Probanden nach REITERER /68/ und WITTE /90/

Abgesehen von der Ruhehyperventilation waren Atemfrequenz, Atemzeitvolumen, Sauerstoffaufnahme, sowie der Puls bei den Spätergebnissen normal (Abb. 25). Die jungen, im ersten Jahr nach der Operation untersuchten Patienten zeigten für diese Parameter in Ruhe und Belastung etwas höhere Werte.

Die weiteren Beurteilungsparameter der Ergometrie zeigten ebenfalls keine oder nur geringe Auffälligkeiten.

Der respiratorische Quotient war normal mit 0,83 in Ruhe und leichtem Anstieg bis maximal 1,0 unter submaximaler Belastung. Nur der mit Drehkurbelarbeit bei 75 Watt bereits ausbelastete Patient bot einen stärkeren Anstieg.

Das Atemäquivalent, d.h. der Quotient aus Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme, ist nach SMIDT et al /80/ erst dann als pathologisch anzusehen, wenn es in Ruhe und Belastung konstant den Wert von 3,8 übersteigt. Dieser Parameter, der eine Aussage über die Effektivität der Atmung zuläßt, war in Ruhe bei einigen unserer Patienten als Ausdruck der Hyperventilation erhöht, normalisierte sich jedoch in allen Fällen unter Belastung.

Der Totraumanteil der Ventilation (V_D/V_T) war mit durchschnittlich über 40 % in Ruhe ebenfalls leicht erhöht. Abbildung 26 zeigt, daß sich unter Belastung bei der Mehrzahl der Patienten der Anteil auf normale Werte um 20 % reduziert. 3 von 24 Patienten boten im Vergleich mit den Normwerten von WASSERMAN et al /89/ auch unter Belastung einen erhöhten Totraumquotienten von über 35 %.

Die Normgrenze für die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz liegt nach den Normwerten von SMIDT et al /80/ für unsere Patienten bei etwa 30 Torr. In Abbildung 27 wird deutlich, daß eine Reihe von Messungen zu Ergebnissen

führte, die eindeutig im pathologischen Bereich liegen. Das Kollektiv läßt sich in zwei Gruppen aufteilen, die sich in den Ruhewerten nicht eindeutig unterscheiden. Unter Belastung steigt die $AaDO_2$ jedoch bei den sechs Patienten der ersten Gruppe bis in den pathologischen Bereich an (Abb. 28), während sie bei den übrigen 18 Patienten unter der Normgrenze bleibt und eher abfallende Tendenz zeigt (Abb. 29). Unter den 6 Patienten mit pathologischen Werten waren auch zwei von den drei jungen Patienten mit kurzem postoperativen Verlauf, für die nach SMIDT noch eine Normgrenze von 25 Torr anzunehmen ist. Bei allen untersuchten Fallot-Patienten waren Herz- und Lungenfunktion einander gut angepaßt. Besonders unter Belastung zeigt der Sauerstoffpuls, also die pro Pulsschlag aus dem Alveolarraum ins Blut übernommene Sauerstoffmenge, gute Übereinstimmung mit dem von WASSERMAN et al /89/ angegebenen Mittelwert gesunder Probanden. Die Abweichung von der Normgeraden bei geringer Sauerstoffaufnahme kann ebenso wie die festgestellte Ruhehyperventilation mit einer durch die Meßsituation bedingten Erregung der Patienten erklärt werden. Außerdem ist in diesem Bereich die Gültigkeit der Normgeraden von WASSERMAN et al, die nur Messungen bei hoher Belastung durchführte, in Frage zu stellen.

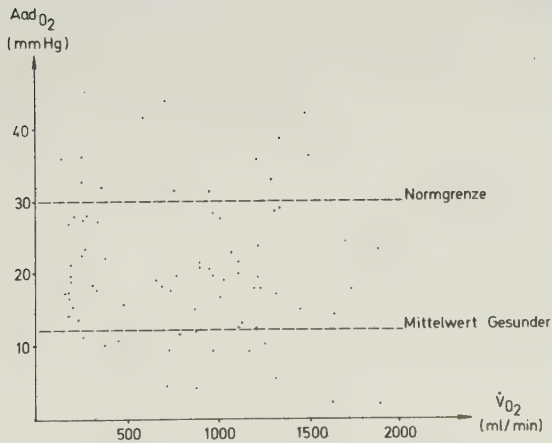
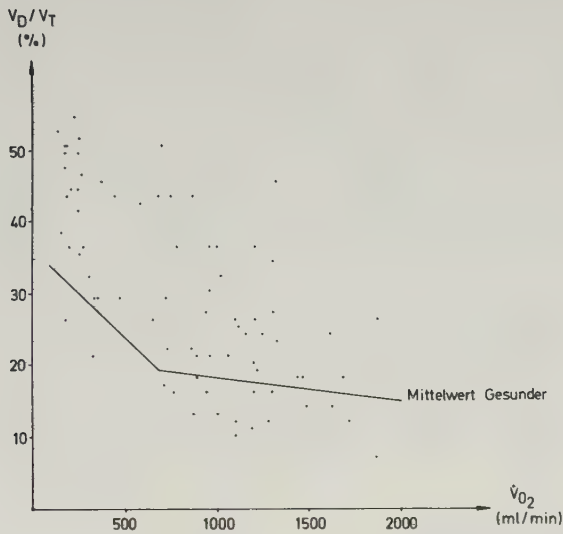


Abbildung 26 und 27:

Beziehung zwischen der bei submaximaler Belastung gemessenen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$) und dem Totraumquotienten (V_D/V_T) sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz (AaD_{O_2}) bei 24 Patienten nach Totalkorrektur einer Fallöt'schen Tetralogie im Vergleich zu den Werten gesunder Probanden

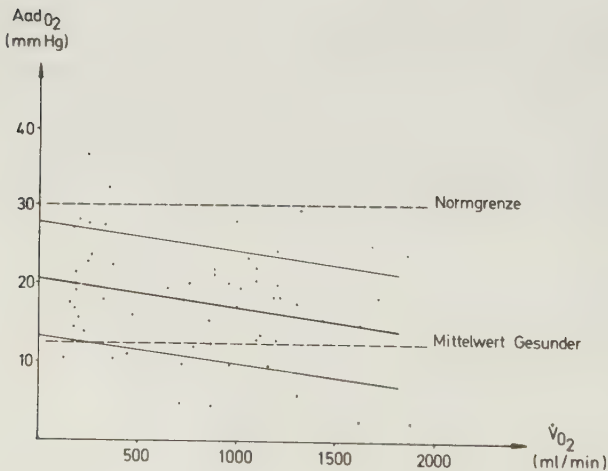
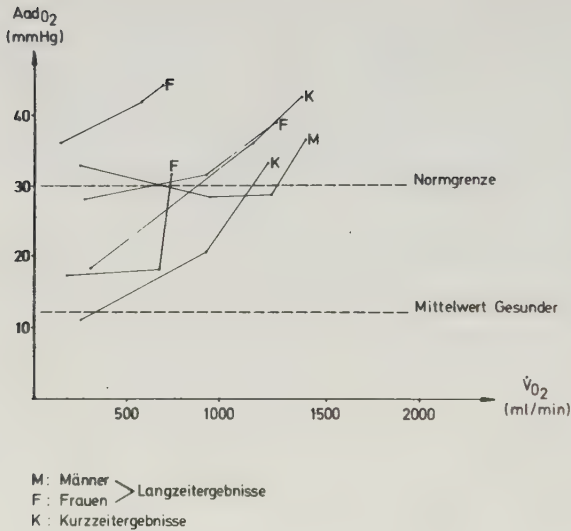


Abbildung 28 und 29:

Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz unter submaximaler Belastung bei 24 Fallot-Patienten:

Ansteigen der $AaDO_2$ unter Belastung bis in den pathologischen Bereich (6 Patienten)

Abfallende Tendenz der $AaDO_2$ mit normalen Werten unter Belastung (18 Patienten)

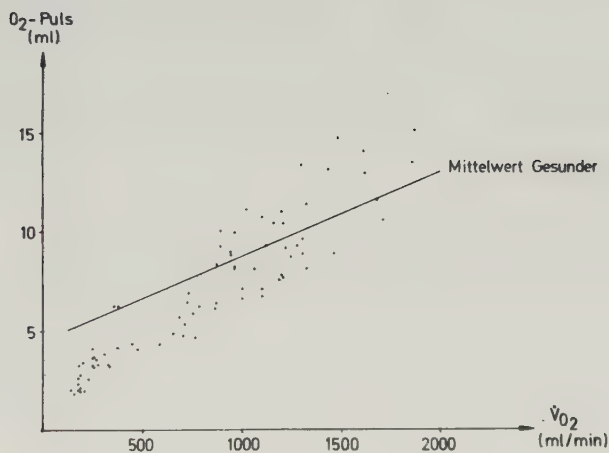


Abbildung 30: Beziehung zwischen Sauerstoffpuls und Sauerstoffaufnahme bei submaximaler Belastung von 24 Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Erwachsenenalter

4. DISKUSSION

4.1 METHODENKRITIK

4.1.1 GERÄTEKRITIK

Die massenspektrometrische Gasanalyse mit dem MGA 1100 erweist sich für verschiedene Messungen in der Lungenfunktionsdiagnostik als geeignet. Schnelligkeit und Genauigkeit des Analysatorsystems reichten für die angefallenen Messungen aus. Der MGA 1100 lief während der gesamten Zeitraums der Messungen nahezu störungsfrei. Einige Probleme bot das Einlaßsystem. Es ist nicht einfach, die dünnen Kapillaren sauber und damit so durchgängig zu halten, daß konstant eine festgesetzte Gasmenge angesaugt werden kann. Inwieweit die inzwischen angebotenen Filteransatzstücke dieses Problem lösen, kann noch nicht beurteilt werden.

Insgesamt ist die massenspektrometrische simultane Gasanalyse herkömmlichen Analysatoren eindeutig vorzuziehen. Anstelle punktueller Gasproben erhält man fortlaufende Konzentrationskurven der Atemgase. Die Schwierigkeit der gleichen Massenzahl von Kohlenmonoxid und Stickstoff läßt sich umgehen durch die Verwendung eines $C^{18}O$ -Moleküls, das ein Sauerstoffisotop mit der Masse 18 enthält. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die guten Erfahrungen von WAGNER et al /88/ und SACKNER et al /76/ mit dieser Art der Gasanalyse.

4.1.2 KRITIK DES PARAMETERS "CO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT"

Die Bestimmung der pulmonalen Diffusionskapazität nach der Idee von KROGH /42/ erlaubt keine sichere Aussage über den eigentlichen Vorgang der Diffusion, gilt aber doch als gutes Maß für die Beurteilung des Gasaustausches in der Lunge. Die Bezeichnung des Meßwertes als "Diffusionskapazität", die in dieser Arbeit beibehalten wurde, ist historisch begründet, alternativ wäre die neuerdings vorgeschlagene Bezeichnung "Transferfaktor" zu verwenden.

Überwiegend wird heute die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität den wesentlich komplizierteren Sauerstoffmeßmethoden vorgezogen. Nach wie vor umstritten ist aber, inwieweit die Messung mit dem unphysiologischen Gas CO relevante Ergebnisse liefern kann. Obwohl MARKS /51/ eine recht gute Korrelation beider Verfahren feststellte, gilt die rechnerische Umwandlung mit dem Faktor 1,23 sicher nur näherungsweise und muß gerade bei der kranken, inhomogenen Lunge in Frage gestellt werden. PIIPER /64/ und THEWS /85/ erörtern die große Bedeutung des Verhältnisses von Diffusion zu Perfusion für die Arterialisierung des Blutes. BACHOFEN /4/ sieht den Nachteil der CO-Messung darin, daß dieser Parameter durch die hohe Affinität des Gases zum Hämoglobin beeinflusst wird.

RIEPL et al /69/ wiesen dagegen nach, daß eine Verteilungsstörung von Diffusion und Perfusion auch in die Messung der DLCO-SB eingeht. Sie fanden bei geringer körperlicher Belastung einen im Vergleich zur Perfusion überproportionalen Anstieg der Diffusion, den sie auf Homogenisierungseffekte zurückführen. In der gleichen Arbeit wird gezeigt, daß Verteilungsstörungen der Ventilation nur geringen Einfluß auf die Messung der DLCO-SB haben. Auch eine ungleiche Verteilung der Diffusion in Bezug auf das Alveolarvolumen

wird nicht vollständig erfaßt. Wollte man das Ausmaß dieser Inhomogenität ermitteln, so müßte man mit wesentlich kürzeren Apnoezeiten arbeiten (MAGNUSSEN et al /49/).

Verschiedene Autoren versuchten anhand von Mehrkompartimentmodellen den Einfluß der inhomogenen Lunge auf die DLCO-SS zu verdeutlichen. MITTMAN /57/ fand einen erheblichen Einfluß einer Ungleichverteilung von Diffusion und Ventilation und andererseits eine gute Definition des Meßwertes gegenüber einer Inhomogenität von Diffusion und Alveolarvolumen. Nach SØLVSTEEN /81/ ist aber gerade die letztere Verteilungsstörung wesentlich häufiger zu erwarten.

ROUGHTON et al /75/ untersuchten die Komponenten des pulmonalen Gasaustausches und konnten den Diffusionswiderstand erstmals in zwei voneinander trennbare Anteile zerlegen. Der Membrananteil (D_M) umfaßt die Diffusion des Gases durch die alveolokapilläre Membran, das Plasma und die Erythrozytenmembran. Die zweite Komponente bezieht sich auf die chemische Reaktion und ist das Produkt aus kapillärem Blutvolumen (V_C) und einem Reaktionskoeffizienten (Θ). Folgende Gleichung beschreibt den Zusammenhang:

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\Theta V_C}$$

In einer neueren Arbeit bezieht RIEPL /70/ den schon von DINAKARA et al /23/ und HILPERT /33/ beobachteten Einfluß der Hämoglobinkonzentration auf die Membrankomponente der Diffusionskapazität. Dagegen hält MURRAY /60/ das kapilläre Blutvolumen für die wichtigere Einflußgröße. Bei Schwankungen des Blutdruckes in Pulmonalarterie und linkem Vorhof, aber auch in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt beschreibt dieser Autor starke Auswirkungen auf V_C und damit

die D_L . PIIPER /65/ führte den Abfall der D_L darauf zurück, daß bei geringerer Lungenperfusion oder Erythrozytenkonzentration funktionelle Inhomogenitäten der Lunge eine größere Bedeutung erlangen und kein direkter Einfluß des Gehaltes auf die Komponenten der D_L zu erwarten ist.

Bei der Messung der Diffusionskapazität geht man davon aus, daß sich das inspirierte Gas ohne zu berücksichtigenden Zeitverlust mit dem bei der letzten Expiration in der Lunge verbliebenen Rest vermischt. Wie oben beschrieben, konnten RIEPL et al /69/ diese Annahme bei gesunden Probanden bestätigen. Gerade in der emphysematös veränderten Lunge muß man nach CUMMING et al /21/ und SMIDT et al /79/ berücksichtigen, daß die schnelle Konvektionsbewegung des eingeatmeten Gases bereits proximal von den terminalen Aufzweigungen der Bronchiolen endet. Die verbliebene periphere Strecke wird durch Diffusion überwunden, wodurch sich der gesamte Diffusionswiderstand erhöht. CHIANG /18/ bezeichnete diesen Effekt als Stratifikation.

Die noch immer kontroverse Diskussion in der Literatur über die pulmonale Diffusionskapazität zeigt, daß die Einflußgrößen und der Aussagewert dieser Meßmethode noch nicht endgültig geklärt sind. Dies gilt sowohl für die Sauerstoff-, als auch für die CO-Methoden. Eine Einschränkung der D_L ist keine Diagnose, sondern nur Hinweis auf irgendeine zunächst nicht näher bezeichnete Störung im pulmonalen Gasaustausch.

4.1.3 VORTEILE DER NEUEN MESSMETHODEN

Bei den in dieser Arbeit diskutierten massenspektrometrischen Verfahren zur Bestimmung der DLCO wird als Meßgas $C^{18}O$ verwendet, ein Kohlenmonoxid, das ein stabiles, natürlich vorkommendes Sauerstoffisotop mit der Masse 18 enthält. Die daraus resultierende Molekularmasse 30 ermöglicht einwandfreie Messungen, da die Entfernung zum alles überdeckenden Stickstoffpeak (Masse 28) groß genug ist und die normale Raumluft nur sehr geringe Gasanteile mit der Masse 30 enthält. WAGNER et al /88/ stellten einen Anteil von 0,002 % fest und führten dies auf die Anwesenheit eines Stickstoffisotops mit der Masse 15 zurück.

Beim Vergleich mit der auf herkömmliche Weise bestimmten DLCO oder bei der Umrechnung auf den physiologisch relevanten Sauerstoff müssen die bei Verwendung von $C^{18}O$ auftretenden Isotopeffekte berücksichtigt werden. Im Hinblick auf die Löslichkeit sind zwischen den beiden CO-Isotopen keine meßbaren Unterschiede zu erwarten. Dagegen ist die Diffusionsgeschwindigkeit direkt von der Molekularmasse abhängig. Nach dem Gesetz von HENRY und DALTON ist das Verhältnis der Diffusionsgeschwindigkeit zweier Gase umgekehrt proportional dem Verhältnis der Quadratwurzeln ihrer Molekularmassen. Demnach diffundiert das schwerere $C^{18}O$ nur 0,97 mal so schnell wie das normale $C^{16}O$. Diese Differenz von 3 % erlangt jedoch kaum eine praktische Bedeutung, sind doch die Unterschiede von Meßplatz zu Meßplatz zur Zeit noch weit höher, wie sich an den stark differierenden Normwertangaben ablesen läßt.

4.1.3.1 Vergleich der Einatemzugmethoden

Die Single-Breath-Methode ist die einfachere Technik zur Bestimmung der DLCO. Bei nur kurzer Meßdauer und geringer Belastung des Patienten bietet sie eine gute Reproduzierbarkeit. Sie hat daher weite Verbreitung und Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Kritisch ist anzumerken, daß die Meßsituation (maximale Inspiration - Apnoe - maximale Expiration) unphysiologisch ist, und die exakte Einhaltung des Meßablaufs durch Untersucher und Probanden notwendig ist. Nach den Bestimmungen von PIIPER et al /66/ ist gerade diese Meßtechnik gegenüber Inhomogenitäten der Ventilation besonders empfindlich.

Ein gutes, reproduzierbares Meßergebnis ist also nur zu erwarten, wenn

- der Patient in der Lage und willens ist, optimal mitzuarbeiten
- der Patient keine starke Ventilationsstörung aufweist (genügend große Vitalkapazität und Atemstromstärke)
- die Meßbedingungen genau definiert sind und konstant gehalten werden
(Gaszusammensetzung, Apnoe, Probenahme)

Über die Einflußgrößen der DLCO-SB besteht eine umfangreiche Literatur. Der bereits von KROGH /43/ vermutete Einfluß des Alveolarvolumens wird durch die Untersuchungen von CADIGAN et al /17/, KANAGAMI et al /35 und RINK /71/ bestätigt. Theoretisch dürfte eine Variation der Apnoezeit keine Änderung der DLCO-SB bewirken. Nach FORSTER

et al /34/ werden jedoch bei längerer Versuchsdauer geringere Diffusionswerte gemessen. CADIGAN et al führen dies darauf zurück, daß sich momentan ein effektiver CO-Partialdruck in den Lungenkapillaren ausbildet.

Um eine exakte Einhaltung der Apnoe zu gewährleisten, besitzen manche Anlagen die Möglichkeit des Ventilschlusses nach erfolgter Inspiration, um eine vorzeitige Expiration des Probanden zu verhindern. Nach SEILER et al /78/ ist der Effekt einer nicht korrekt eingehaltenen Apnoe nur geringfügig. Diese Autoren fanden bei einer Zwischenatmung bis zu 25 % des Inspirationsvolumens Abweichungen in der DLCO-SB von unter 10 %.

Die beschriebene Problematik gilt für die neue massenspektrometrischen Messungen ebenso wie für die herkömmlichen Sammelmethode. Ein weiteres wichtiges Problem der letzteren Meßtechnik, nämlich das der Wahl von Zeitpunkt und Umfang der Probenahme aus dem Expirationsgas, ist durch die Möglichkeit der kontinuierlichen Gasanalyse jedoch hinfällig geworden. Durch die fortlaufende Registrierung der Konzentrationen von Helium, Kohlenmonoxid und Kohlendioxid kann genau festgestellt werden, wie lange die Expirationsluft noch mit Totraumanteilen vermischt ist, und ab welchem Zeitpunkt Alveolarkonzentrationen direkt gemessen werden.

Die Verzögerung durch Konvektionsbewegung des Gases aus der Lunge bis zum Mundstück und die Reaktionszeit des Massenspektrometers ist sehr gering und kann vernachlässigt werden.

Wenn die Annahme richtig ist, daß der gemessene Gasaustausch ein logarithmischer Vorgang ist, dann muß jeder gewählte Zeitpunkt nach dem Eintritt der Alveolarbedingungen mit den jeweiligen korrespondierenden Gaskonzentrationen in der Auswertung zum gleichen Wert für die DLCO führen. In Wirklichkeit errechneten wir jedoch vor allem bei langsamer

Expiration gegen Ende der Expiration deutlich höhere Diffusionswerte. Derselbe Effekt wurde von WAGNER et al /88/ beobachtet. Sie erhielten bei Wahl eines späten Meßpunktes bis zu 30 %ige Erhöhungen, die sie eindeutig auf die seit Expirationsbeginn vergangene Zeit beziehen konnten. Dagegen spielt es nur eine untergeordnete Rolle, welcher Anteil der VK zum Meßzeitpunkt bereits ausgeatmet war.

Es ist also darauf zu achten, daß der Proband zügig expiriert. Nach WAGNER ist bei einem Flow von 800 ml/sec und einem Meßpunkt zwischen 25 und 75 % der Vitalkapazität eine Abweichung der DLCO von unter 5 % zu erwarten.

Um auch diese geringen Schwankungen auszuschalten, wählten wir in der Regel für die Auswertung einen Zeitpunkt, zu dem die Hälfte bis zwei Drittel der Expiration erfolgt war. Erhebliche Unregelmäßigkeiten in diesem Bereich veranlaßten uns, innerhalb der von WAGNER /88/ angegebenen Grenzen auszuweichen. Bei Patienten mit langsamer Ausatmung z.B. aufgrund einer obstruktiven Ventilationsstörung, achteten wir darauf, daß zwischen Expirationsbeginn und dem Zeitpunkt, den wir für die Auswertung heranzogen, nicht mehr als fünf Sekunden lagen. Außerdem wurde der Patient im Wiederholungsversuch zu schnellerer Ausatmung angehalten.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, daß mit diesen Möglichkeiten der Auswahl des Meßzeitpunktes aus einer fortlaufenden Konzentrationskurve eine wesentlich verbesserte Reproduzierbarkeit der Bestimmung von Residualvolumen und DLCO-SB zu erreichen war. Durch Vergleichsmessungen konnten wir diesen Unterschied zur herkömmlichen Einatemzugmethode verdeutlichen, der bei Patienten mit gestörter Ventilation eklatant wird. Die Ergebnisse der Sammelmethoden sind bei

geringem Flow und kleinen Vitalkapazitäten so großen Streuungen unterworfen, daß sie grundsätzlich in Frage zu stellen sind.

4.1.3.2 C¹⁸O-Rückatmungsverfahren

Das in dieser Arbeit vorgestellte Rückatmungsverfahren zur Bestimmung der DLCO unterscheidet sich von den eingeführten Rebreathing-Techniken nach KRUHØFFER /44/ und LEWIS et al /46/ dadurch, daß darauf verzichtet wurde, durch starke Hyperventilation die Gaskonzentrationen im Rückatmungsreservoir und der Lunge einander anzugleichen. Das Meßprinzip dieser Autoren beruht auf einer unnatürlichen Atemsituation, die zudem den Probanden erheblich strapaziert.

Bei Bestimmung der DLCO in einem geschlossenen System während normaler Atmung, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt und in der Literatur von AYRES et al /3/ und SØLVSTEEN /82/ beschrieben wurde, muß in Betracht gezogen werden, daß die aktuelle alveoläre CO-Konzentration geringer ist als der gleichzeitig gemessene CO-Gehalt im System. Während diese Differenz bei herkömmlicher CO-Analyse mit stichprobenartiger Gasprobenahme aus dem System große Probleme aufwirft, ist sie bei fortlaufender Analyse der in- und expiratorischen Konzentrationen direkt am Mundstück durchaus rechnerisch zu erfassen. Die alveoläre CO-Konzentration am Ende jedes Atemzuges, die AYRES durch eine komplizierte Formel näherungsweise zu errechnen versuchte, kann bei dieser Methode als endexpiratorischer Wert direkt abge-

lesen werden. Die alveoläre CO-Konzentration am Ende jeder Inspiration kann als Mischungswert zweier direkt gemessener Werte leicht errechnet werden.

Die beschriebene Methode vereint die Vorteile der Rückatmungstechnik mit denen der Steady-State-Technik. Zu den ersteren zählen kürzere Meßdauer, geringere CO-Aufnahme und damit geringe Gefahr eines effektiven CO-"back pressure", zu den zweiten die Einfachheit des Atemmaneuvers, das dem normalen Atmen entspricht.

In Übereinstimmung mit AYRES fanden wir nach einer Einwaschzeit von 3 min auch bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung keinerlei Schwankungen mehr in der Konzentration des beigemischten Edelgases. Ab diesem Zeitpunkt ist die CO-Abnahme im System allein dem Gasaustausch mit dem Blut zuzuschreiben. Für die Steady-State-Methode werden zum Teil wesentlich längere Einwaschzeiten genannt. MAHLICH et al /50/ halten vor allem bei Patienten mit Lungenemphysem die Einhaltung einer Frist von 8 min für nötig, um den Störeffekt einer ungenügenden Einmischung zu vermeiden. Diese Differenz erklärt sich dadurch, daß bei der Rückatmung das Testgas zunächst in höherer Konzentration eingeatmet wird, und Lungen- und Systemgasgemisch sich dann mit jedem Atemzug mehr einander angleichen, während im offenen System die inspiratorische Konzentration konstant bleibt, und die alveoläre sich einseitig diesem Wert anpaßt.

Aufgrund der relativ kurzen Meßdauer und der geringen verwendeten CO-Anfangskonzentration von unter $0,2\% \text{ C}^{18}\text{O}$ verzichteten wir auf eine Berücksichtigung der CO-Rückdiffusion aus dem Blut zurück in die Alveole. MAHLICH errechnete bei seiner Versuchsanordnung eine Unterschätzung der DLCO-SS um knapp 1% pro Minute zusätzlicher Meßdauer,

die er auf die zunehmende HbCO-Konzentration zurückführt. Diese geringe Abweichung wird allerdings vergrößert, wenn wie zum Beispiel bei einem starken Raucher schon vor der Messung erhöhte HbCO-Werte zu erwarten sind.

Tatsächlich wurden bei sonst symptomfreien Rauchern mit den von uns verwendeten Methoden für DLCO-SB und DLCO-RB übereinstimmend Einschränkungen von ca. 10 % gegenüber Nichtraucherwerten festgestellt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen ANDERSON et al /1/, KEIMER /36/ und EMSLANDER /25/. Es erscheint jedoch nicht sicher, daß für diesen Effekt vorrangig der erhöhte HbCO-Wert der Raucher verantwortlich ist. Eine Reihe von Probanden, die angaben, seit mehr oder weniger langer Zeit (z.B. wegen Klinikaufenthalt) nicht mehr geraucht zu haben, fügte sich nämlich trotz vermutlich geringer HbCO-Konzentration statistisch nicht unterscheidbar in das Kollektiv der Raucher ein. Wir meinen daher, daß durch Inhalation von Zigarettenrauch auf lange Sicht eine echte Verminderung der Diffusionskapazität bewirkt wird.

Das beschriebene Rückatmungsverfahren ähnelt in Bezug auf die Meßsituation mehr den Steady-State-Methoden nach FILLEY et al /28/ als den herkömmlichen Rebreathing-Methoden mit starker Hyperventilation. Die Bestimmung der DLCO-SS ist aber nach ULMER et al /87/ mehr als die anderen Meßmethoden von Ventilations- und Verteilungsstörungen beeinflusst. Kleinste Analysenfehler der alveolären CO-Partialdrucke, sei es durch echte Meßungenauigkeiten oder durch Verfälschung der Gasprobe aufgrund eines erhöhten Totraumanteils, bewirken erhebliche Abweichungen der errechneten DLCO-SS. Nach FRUHMANN /32/ ist im Normalfall damit zu rechnen, daß die Mischluft nach dem ersten Drittel der Expiration abgeatmet ist, bei pulmonalen Verteilungsstörungen kann sich dieser Anteil jedoch wesentlich vergrößern.

Dieser Nachteil der Steady State Technik trifft für unser Rückatmungsverfahren nur bedingt zu. Erstens entfällt im Unterschied zu den Sammelmethode das Problem der Probenahme, durch fortlaufende Gasanalyse werden exakt die den alveolären Bedingungen am nächsten kommenden endexpiratorischen Gaskonzentrationen gemessen. Zweitens hängt die Bestimmung der DLCO nicht allein von diesem Meßwert ab. Vor allem die Ermittlung der CO-Aufnahme wird wesentlich sicherer dadurch, daß die kaum störungsanfälligen Messungen der Spirometergaskonzentrationen mit in die Berechnung eingehen.

Sowohl die DLCO-SS als auch die DLCO-RB ist beeinflusst durch das Atemzeitvolumen des Probanden. Es konnte gezeigt werden, daß für den Anstieg der DLCO unter Hyperventilation nicht die Atemfrequenz, sondern allein das erhöhte Atemzugvolumen verantwortlich ist. Bei der Steady-State-Methode kamen APTHORP et al /2/ zu dem gleichen Ergebnis. Dieser Zusammenhang muß bei der Bestimmung der DLCO berücksichtigt werden, da es nicht möglich ist, die Messung unter echten Ruhebedingungen durchzuführen. Einerseits neigen die Probanden situationsbedingt zur Hyperventilation, andererseits wären bei Ruheatmung so geringe Atemzugvolumina zu erwarten, daß die beschriebene Verfälschung der Alveolargasprobe stärker ins Gewicht fiele.

Um diesen Gegebenheiten Rechnung zu tragen, geben wir die DLCO-RB bei einem Atemzugvolumen von 1 l an. Bei den Messungen wurde versucht, bei normaler Atemfrequenz diesem Wert nahe zu kommen. Aufgrund der ermittelten durchschnittlichen Abhängigkeit der DLCO-RB von $1,74 \text{ ml/min/mmHg/m}^2$ pro Liter AZV kann bei nicht zu großen Abweichungen vom Bezugswert 1 l eine befriedigende Korrektur durchgeführt werden.

Die Reproduzierbarkeit der beschriebenen Methode ist gut. Bei Einhaltung des konstanten Atemzugvolumens beträgt die mittlere Abweichung bei Wiederholungsmessungen für FRC und DLCO ca. 5 %, die maximale Abweichung ca. 10 %. Das Verfahren ist auch unter Hyperventilation oder Belastung anwendbar.

Eine Bereicherung der Methode wäre die Beimischung eines weiteren Testgases, das wie zum Beispiel Lachgas zwar diffusibel ist, sich aber im Blut nur physikalisch löst. Wie von MUYSERS et al /62/ beschrieben, läßt sich dadurch eine Aussage über die Perfusion der Lunge erreichen. Nach den Vorschlägen von ROUGHTON et al /75/ wäre dann die DLCO in ihre Teilkomponenten zu zerlegen.

Nach unseren Erfahrungen ist das $C^{18}O$ -Rückatmungsverfahren zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches geeignet. Wie bei den üblichen Steady-State-Methoden bezieht sich der Meßwert auf die normale Atemsituation in Ruhe oder unter Belastung. Im Gegensatz zu diesen Verfahren wird die $DL^{18}O$ -RB durch Ventilationsstörungen jedoch nur gering beeinflusst, wie wir anhand von Patientenuntersuchungen zeigen konnten. Die Diffusionsmessung in einem Atemzug oder bei schneller Rückatmung hat im Vergleich dazu den Nachteil einer unnatürlichen und anstrengenden Atemübung, bei der man wesentlich auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist.

4.1.4 LITERATURVERGLEICH DER NORMWERTE

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Methoden zur Bestimmung der DLCO konnte eine Abhängigkeit des Normwertes von vier verschiedenen Faktoren nachgewiesen werden. Dies sind Alter und Geschlecht des Probanden, seine Rauchgewohnheiten und ein konstitutioneller Faktor, dem wir durch Bezug des Normwerts auf die Körperoberfläche gerecht werden.

Die Altersabhängigkeit der DLCO, die von OGILVIE /63/ und FORSTER /30/ noch für gering gehalten wurde, ist heute unbestritten und wurde von zahlreichen Autoren beschrieben (vgl. Tab. 17 und 18). Als Gründe für die Abnahme des Meßwertes im Alter kommen Gefäß- und Membranveränderungen, sowie die Abnahme des ventilierbaren Lungenvolumens in Frage.

Eine im Vergleich zum männlichen Probanden geringere DLCO-SB der Frauen wurde, wie Tabelle 17 zeigt, wiederholt in der Literatur beschrieben. SEILER und MATTHYS /78/ führen diese Differenz auf das kleinere Alveolarvolumen pro m^2 KOF der Frau zurück. Nach unseren Messungen reicht diese Erklärung jedoch nicht aus, da wir auch für die DLCO-SB/TK und für die DLCO-RB deutliche Geschlechtsunterschiede fanden. Als weitere Ursache muß daher die normalerweise geringere Hämoglobinkonzentration des Blutes der Frau in Betracht gezogen werden.

Wie oben beschrieben, halten wir die erhöhten HbCO-Werte der Raucher für nicht entscheidend im Hinblick auf die signifikant verringerte DLCO. ROSS et al /74/ konnten nachweisen, daß die Differenz durch Korrektur auf aktuelles HbCO zwar geringer wird, aber keineswegs verschwindet.

TECULESCU et al /84/ beschreibt die Diffusionseinschränkung der Raucher als eine Art Voralterung und verweist auf die geringere Altersabnahme der DLCO bei diesen Probanden, d.h. die zusätzliche Diffusionseinschränkung durch Zigarettenrauch ist beim jungen Menschen besonders gravierend, während sie bei der Alterslunge weniger ins Gewicht fällt. Diese Beobachtung deckt sich mit unseren Erfahrungen. Es ist jedoch nicht zulässig, daraus den Schluß zu ziehen, daß ein Rauchstop bei bereits stattgefundener Lungenschädigung keinen Effekt mehr habe.

MARTT /53/ fand einen Zusammenhang zwischen Dauer des Zigarettenkonsums und Diffusionseinschränkung. Zudem muß betont werden, daß nicht notwendig eine Verbindung zwischen einer Verminderung der DLCO und dem Auftreten anderer Symptome oder gar dem Karzinomrisiko gesehen werden kann. Die Aufnahme nur lungensymptomfreier Probanden in unser Normkollektiv bedeutete gerade bei den älteren Rauchern eine bedeutend größere Selektion als in den anderen Teilgruppen.

Die Abhängigkeit der DLCO von der Konstitution des Probanden ist dadurch zu erklären, daß der größere und schwerere Mensch ein größeres Lungenvolumen, ein größeres zirkulierendes Blutvolumen, einen höheren Grundumsatz und damit auch einen umfangreicheren Gasaustausch aufweist. Dieser Tatsache werden die Formeln zur Normwerteberechnung gerecht, indem Größe (ANDERSON /1/), Gewicht (COTES /19/, KEIMER /36/) oder Körperoberfläche (BURROWS /16/, TECULESCU /84/, BERGSTERMANN /6/) berücksichtigt werden. Wegen der guten Korrelation wird in dieser Arbeit die letztere Möglichkeit bevorzugt. Die ermittelten Korrelationskoeffizienten der eigenen Normalwerte sind sehr hoch und liegen zum Teil deutlich über den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen.

1. BERGSTERMANN	M(NR) n= 46	DL = (28,18 - 0,31 x Alter) x KOF	r = 0,767
	M(R) n= 15	DL = 87 % des Sollwerts für NR	
	F(NR) n= 11	DL = 85 % des Sollwerts für M	
2. BURROWS	M n= 84	DL = 15,5 x KOF - 0,238 x Alter + 6,8	
	F n= 51	DL = 15,5 x KOF - 0,117 x Alter + 0,5	
3. COTES	M n=127	DL = 32,5 x Gr - 0,2 x Alter - 17,6	
	F n= 78	DL = 35,1 x Gr - 0,1 x Alter - 24,3	
4. ENGLERT	M n= 74	DL = 39,5 - 0,25 x Alter	
	F n= 26	DL = 29,9 - 0,21 x Alter	
5. KEIMER	M(NR) n= 49	logDL = 0,0034 x Gr - 0,0046 x Alter + 1,1316	r = 0,693
	M (R) n= 47	logDL = 0,0022 x Gr - 0,0054 x Alter + 1,3233	r = 0,708
	F n=138	logDL = 0,0042 x Gr - 0,0031 x Alter + 0,8203	r = 0,673
6. TECULESCU	M(NR) n= 47	DL = 9,60 x KOF - 0,368 x Alter + 29,69	
	M(R) n= 42	DL = 15,86 x KOF - 0,257 x Alter + 8,63	
7. Eigene Werte	M(NR) n= 43	DL = (28,91 - 0,213 x Alter) x KOF	r = 0,916
	M(R) n= 43	DL = (24,08 - 0,160 x Alter) x KOF	r = 0,810
	F(NR) n= 45	DL = (21,36 - 0,124 x Alter) x KOF	r = 0,822
	F(R) n= 31	DL = (19,16 - 0,109 x Alter) x KOF	r = 0,806

Tab. 20 : Zusammenstellung der in der Literatur angegebenen Formeln zur Sollwertberechnung der

DlCO-SB mit Angabe des Stichprobenumfangs und der Korrelationskoeffizienten und Trennung

nach Geschlecht (M,F) und Rauchgewohnheiten (NR,R)

Angaben der DL in ml/min/mmHg (= 2,99 x mmol/min/kPa)

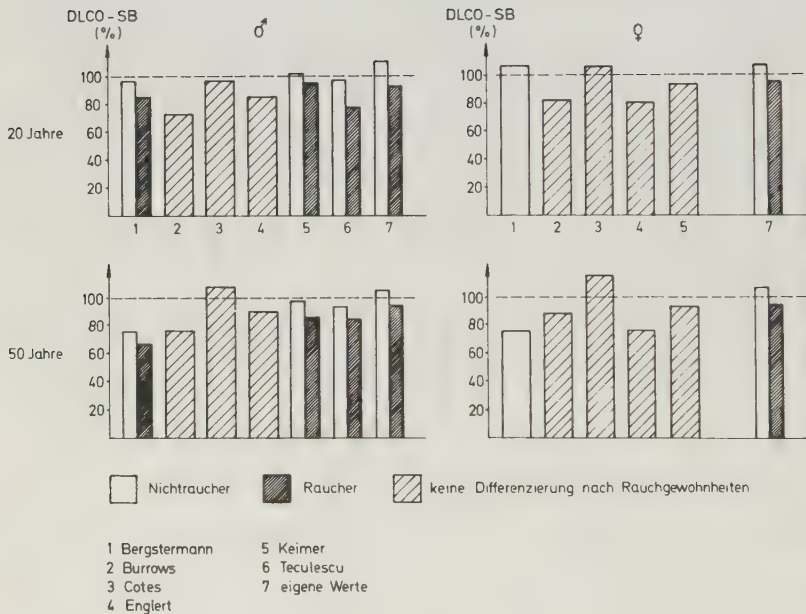


Abbildung 31: Vergleich der Normwerte für die DLCO-SB nach den verschiedenen in der Literatur angegebenen Formeln zur Sollwertberechnung für vier nach Alter und Geschlecht unterschiedenen Personen (Größe 170 m, Gewicht 70 kg)

100 % = Sollwert nach den eigenen Ergebnissen ohne Differenzierung nach Rauchgewohnheiten

Auch die von SEILER et al /78/ vorgeschlagene Berechnung der DLCO-SB/TK ist ein Versuch zur Berücksichtigung der konstitutionellen Unterschiede.

Tabelle 17 und Abbildung 30 zeigen einen Vergleich der eigenen Sollwerte mit den gebräuchlichsten in der Literatur angegebenen Formeln zur Normwertberechnung der DLCO-SB. Es wurden nur die Formeln mit Differenzierung nach dem Geschlecht der Probanden und aufgrund ausreichend großer Stichproben ausgewählt. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Normalwerte mit den Angaben von KEIMER /36/ und TECULESCU /84/, bei jungen Probanden auch mit den Werten von COTES /19/ und BERGSTERMANN /6/. Während COTES jedoch eine geringere Alterskorrelation angibt, findet sich bei BERGSTERMANN et al eine deutlich höhere Altersabnahme der DLCO-SB. Insgesamt etwas niedrigere Werte liefern die Sollwertberechnungen nach BURROWS /16/ und ENGLERT /26/.

Die beschriebene Abhängigkeit der DLCO von den vier Bestimmungsgrößen Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Körperkonstitution des Probanden war auch für die $\text{DLC}^{18}\text{O-RB}$ bei Ruheatmung signifikant. Mit einer ähnlichen Methode führten AYRES et al /3/ Messungen an 41 gesunden Probanden durch. Sie fanden ebenfalls eine enge Korrelation der DLCO mit der Körperoberfläche, sowie einen Geschlechtsunterschied, der allerdings nicht statistisch signifikant war. In der beschriebenen Arbeit wurde keine Differenzierung nach Alter und Rauchgewohnheiten durchgeführt. Bei den 23 Männern seines Kollektivs mit einem durchschnittlichen Alter von 39 Jahren errechnet AYRES eine mittlere DLCO-RB von 23,6 ml/min/mmHg *), bei 18 Frauen im Durchschnittsalter von 31 Jahren ergab sich ein Mittelwert von 17,2 ml/min/mmHg. Mit unserer Formel zur Sollwertbestimmung für

*) Die Angabe der alten Einheit 1 ml/min/mmHg entspricht nach SI 0,334 mmol/min/kPa

Autoren	Geschlecht	Anzahl	Formel	Korrelation
<u>DLCO-SS</u>				
1. BERGSTERMANN	M(NR)	n = 46	DL = (20,6 - 0,235 x Alter) x KOF	r = 0,707
	M(R)	n = 15	DL = 91,4 % des Sollwerts für Nichtraucher	
	F(NR)	n = 11	DL = 90,1 % des Sollwerts für Männer	
	M,F	n =200	DL = 16,75 x Gr - 0,16 x Alter - 2,3 (- 4,3)	
<u>DLCO-RB</u>				
3. Eigene Werte	M(NR)	n = 39	DL = (16,82 - 0,133 x Alter) x KOF	r = 0,841
	M(R)	n = 38	DL = (13,94 - 0,095 x Alter) x KOF	r = 0,740
	F(NR)	n = 40	DL = (13,25 - 0,078 x Alter) x KOF	r = 0,842
	F(R)	n = 28	DL = (12,17 - 0,073 x Alter) x KOF	r = 0,762

Tab. 21: Vergleich der eigenen Normwerte für die DLCO-RB mit den in der Literatur angegebenen Formeln zur Berechnung der DLCO-SS

M: Männer, F: Frauen, NR: Nichtraucher, R: Raucher, Gr: Körpergröße (m),

KOF: Körperoberfläche (m²), DL: Diffusionskapazität (ml/min/mmHg = 2,99 x mmol/min/kPa)

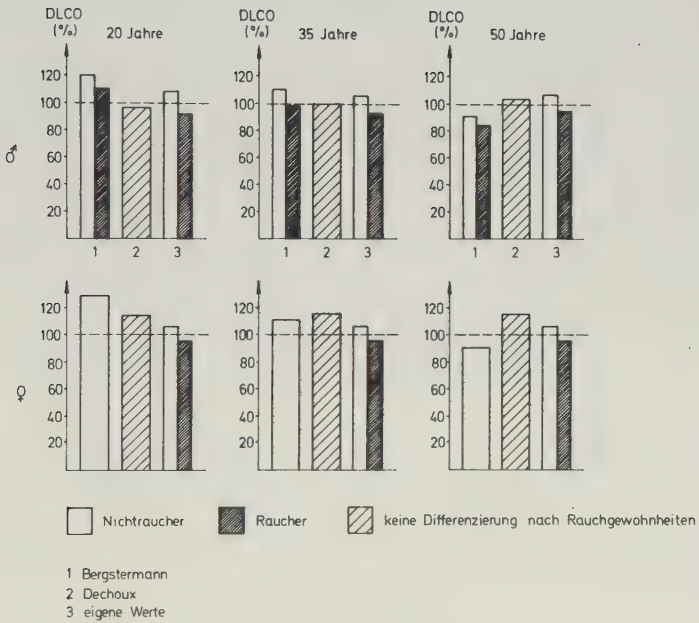


Abbildung 32: Vergleich der errechneten Sollwerte der DLCO bei Äquilibrationsmethoden nach den in Tab. 18 angegebenen Formeln der Autoren 1 - 3 für sechs nach Alter und Geschlecht unterschiedene Normalpersonen von 170 cm Körpergröße und 70 kg Gewicht

Nichtraucher erhält man für ein entsprechendes Kollektiv Normwerte der DLCO-RB von 21,8 bzw. 17,1 ml/min/mmHg. Die Tatsache, daß AYRES trotz einer größeren Differenz der Mittelwerte der DLCO von männlichen und weiblichen Probanden keinen statistisch signifikanten Unterschied der Geschlechter feststellte, dürfte darauf beruhen, daß er im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ein kleineres Kollektiv untersuchte und seine Ergebnisse eine weit größere Streuung aufweisen.

SØLVSTEEN /81/ gibt für seine Bestimmung der DLCO im geschlossenen System eine Normgrenze an von etwa 15 ml/min/mmHg. Es zeigt sich also eine gute Übereinstimmung unserer Meßwerte mit den unter ähnlichen Voraussetzungen bestimmten Werten der DLCO-RB der Literatur. Dagegen werden mit den Rebreathing-Methoden nach KRUHØFFER /44/ und LEWIS et al /46/ höhere Diffusionskapazitäten gemessen.

Für den Literaturvergleich von Berechnungsformeln der DLCO bei kontinuierlicher normaler Atmung bieten sich die Arbeiten von DECHOUX et al /22/ und BERGSTERMANN et al /6/ an, die Normwerte mit Steady-State-Methoden ermittelten (Tab. 18).

Wie Abbildung 31 zeigt, ergibt sich eine zufriedenstellende Übereinstimmung der Normwerte für die DLCO bei normaler Atmung, die bei Männern mittleren Alters nahezu ideal ist. BERGSTERMANN et al fanden auch mit dieser Methode eine höhere Alterskorrelation des CO-Gastransfers, d.h. im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen messen sie bei jungen Probanden höhere und bei alten Probanden niedrigere Diffusionskapazitäten. Die Normwerte von DECHOUX et al stimmen mit unseren Formeln für männlichen Probanden gut überein, bei Frauen messen wir dagegen niedrigere Werte.

4.1.5 ANWENDUNG DER NEUEN METHODEN BEI PATIENTEN MIT VENTILATIONSSTÖRUNGEN

Mit den endexpiratorischen Sammelmethoden zur Bestimmung der DLCO fanden wir bei Patienten mit Ventilationsstörungen überwiegend deutliche Einschränkungen der Diffusionswerte. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die von MACKLEM et al /48/ und KANAGAMI et al /35/ veröffentlichten Resultate. Beide Autoren betonen vor allem die Einschränkung der DLCO beim obstruktiven Emphysem, die von MAGNUSSEN et al /49/ auf Stratifikationseffekte zurückgeführt wird. Außerdem muß bei diesem Patientengut eine wesentlich größere Streuung der Meßwerte in Kauf genommen werden. BURROWS et al /16/ begründen dies mit einer inhomogenen Durchmischung der Atemgase und einer verzögerten Totraumexpiration.

Demgegenüber bedeutet das vorgestellte Verfahren einen Fortschritt, denn bei fortlaufender Gasanalyse während der Ausatmung erkennt der Auswerter diese Erscheinungen und kann ihren Einfluß auf die errechneten Ergebnisse gering halten. Außer einer deutlich kleineren Streuung birgt dies den Vorteil, daß mit der $C^{18}O$ -Methode auch bei gestörter Ventilation eine differenzierte Aussage über die Diffusionsleistung der Lunge gemacht werden kann. Die in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren ermöglichen auch beim Vorliegen einer obstruktiven Bronchopneumopathie mit erhöhtem intrathorakalen Gasvolumen und Atemwegwiderstand, sowie bei geringen Atemzugvolumina eine zuverlässige Abschätzung des pulmonalen Gastransfers.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß eine obstruktive Veränderung der Atemwege mit oder ohne Ausbildung eines Emphysems in der Regel keine oder nur geringe Auswirkungen auf die DLCO hat, die zum Teil erheblichen, mit den herkömmlichen Single-Breath- und Steady-State-Verfahren festgestellten

Diffusionseinschränkungen werden nicht bestätigt. Wie AYRES et al /3/ mit einem modifizierten Rückatmungsversuch verdeutlichten, ist der Verlust an Diffusionsfläche nicht die entscheidende Ursache für die Sauerstoffuntersättigung beim obstruktiven Emphysem. Die Rate der falsch positiven Verminderungen der DLCO der üblichen Methoden wird bei diesen Patienten signifikant verringert, die Spezifität der Bestimmung damit erhöht.

Bei restriktiven Lungenveränderungen ergeben sich bei der stark von der Vitalkapazität abhängigen DLCO-SB erwartungsgemäß deutliche Einschränkungen. Die bei Normalatmung gemessene DLCO-RB zeigt bei diesen Patienten eine geringere Abhängigkeit vom Ausmaß der Restriktion. Dies erklären wir dadurch, daß bei der Messung der DLCO-RB nur die bei Normalatmung ventilierten Lungenanteile die Messungen beeinflussen, und die eingeschränkte Ventilationsreserve nur für die Messung der DLCO-SB oder der DLCO-RB unter Hyperventilation Bedeutung erlangt.

Ein Patient mit verkleinerter Lunge, z.B. nach Lungenteilresektion, aber gesundem Lungenrest, dürfte demnach in der Regel zwar eine Verminderung der DLCO-SB, jedoch eine normale DLCO-RB aufweisen. Die gemessenen Verringerungen der DLCO-RB bei Patienten mit mäßig eingeschränktem Lungenvolumen sind somit spezifische Hinweise auf Veränderungen des Kapillarstroms oder des Lungengewebes mit alveolokapillärem Diffusionshindernis und nicht durch niedrige Vitalkapazitäten verfälscht. Solche Diffusionsstörungen waren bei den Grundkrankheiten einiger dieser Patienten, z.B. Sarkoidose, Sklerodermie, Lungenembolie, usw. zu erwarten.

4.1.6 MESSUNG DER STICKSTOFFAUSWASCHUNG

Die Messung des Closing Volume, d.h. die Registrierung des Konzentrationsverlaufes während der Stickstoffauswaschung in einem Atemzug, ist mit der beschriebenen Meßanordnung technisch einwandfrei durchzuführen. Es war nicht Gegenstand dieser Arbeit, die weitreichende Problematik dieses Testverfahrens, wie zum Beispiel geringe Reproduzierbarkeit oder fragliches klinisches Korrelat des Meßwertes, zu untersuchen. In der Literatur sind diese Probleme bereits ausführlich besprochen worden.

McCARTHY et al /54/ und BURKI et al /15/ weisen auf den hohen Variationskoeffizienten bei wiederholter Durchführung des Verfahrens hin. BACKLAKE et al /5/ plädieren deshalb dafür, nur den Mittelwert aus mehreren Einzelmessungen als Meßergebnis heranzuziehen. Nach ihrer Meinung können gewisse unvermeidbare Schwankungen der Vitalkapazität am besten durch Verwendung der Relativwerte CV/VK und CC/TK ausgeglichen werden. Nach McFADDEN et al /56/ ist die Bestimmung der Closing Capacity dem Closing Volume vorzuziehen. BUIST et al /13/ und RODARTE et al /72/ beschreiben eine Verbesserung der Bestimmung der Closing Capacity durch die Ermittlung des Residualvolumens im gleichen Meßvorgang.

MARTIN et al /52/ halten die Stickstoffauswaschung für eine geeignete Meßmethode für "Screening"-Untersuchungen zur Früherkennung von Obstruktionen der kleinen Atemwege. RODARTE et al /73/ fanden pathologische CV-Werte bei sonst symptomfreien Rauchern, nach McCARTHY et al /55/ und BODE et al /10/ sind diese Einschränkungen nach Beendigung des Rauchens nur teilweise reversibel. Während BODE jedoch diese Rückbildung anhand des Closing Volume beobachtete, erhielten McCARTHY et al nur bei Betrachtung des Anstiegs

der Phase III signifikante Ergebnisse. Auch KNUDSON et al /41/ halten den Anstieg der Phase III für den empfindlichsten Parameter des CV-Tests, bezweifeln aber generell die Eignung des Meßverfahrens zur Früherkennung von Lungenveränderungen bei Reihenuntersuchungen.

4.2 BEURTEILUNG DER LUNGENFUNKTION NACH SPÄTKORREKTUR EINER FALLOT'SCHEN TETRALOGIE

4.2.1 Festgestellte Einschränkungen der Lungenfunktion

Bei den untersuchten Patienten nach Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie war die DLCO-SB an beiden Meßplätzen übereinstimmend signifikant eingeschränkt. Der Mittelwert der Patienten lag in der Nähe der Normgrenze, bei 12 von 25 Patienten wurde ein pathologischer Meßwert gefunden. Die Verringerung der DLCO-RB war ebenfalls signifikant, insgesamt jedoch nicht so ausgeprägt, wie bei den Einatemzugmethoden. Diese Befundkonstellation beweist eine über die Einschränkung der Vitalkapazität hinausgehende Behinderung der Gasdiffusion in der Lunge. Die etwas abweichenden und uneinheitlichen Ergebnisse der Steady-State-Methode beruhen wohl zu einem beträchtlichen Teil auf der Hyperventilation einiger Probanden, die bei dieser Methode nicht berücksichtigt wird.

Die Mehrzahl der Patienten bot Zeichen einer restriktiven Ventilationsstörung. Die Verringerung von Vital- und Totalkapazität war statistisch hoch signifikant, mehr als zwei Drittel der Patienten lagen außerhalb des Normbereichs. Die gemessenen Residualvolumina entsprachen dem Normwert,

die Quotienten RV/TK waren demnach deutlich erhöht. Das intrathorakale Gasvolumen war im Mittel signifikant vermehrt, 8 von 26 Patienten lagen außerhalb des Normbereichs.

Dagegen fand sich bis auf wenige Ausnahmen kein Anhalt für das Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung. Sowohl für den plethysmographisch bestimmten Atemwegwiderstand als auch für die Sekundenkapazität nach TIFFENEAU ergaben sich im Mittel keine signifikanten Abweichungen vom Normbereich.

Anhand des Closing Volume wurden bei 3 von 25 Patienten Hinweise auf eine Veränderung der kleinen Atemwege gefunden. Die im Gegensatz zum Closing Volume signifikante Erhöhung der Closing Capacity beruht im Wesentlichen auf der veränderten Relation zwischen Residualvolumen und Totalkapazität und bringt daher keine zusätzliche Information. Auffallend häufig fand sich dagegen ein verstärkter Anstieg des Alveolarplateaus, bei 12 von 25 Patienten zeigte sich dieses Zeichen einer inhomogenen Belüftung der Lunge.

Die oben erwähnte Neigung zur Ruhehyperventilation konnte durch verschiedene Meßergebnisse bestätigt werden. Atemminutenvolumen (9,0 l), Atemäquivalent (4,0) und Totraumanteil (42 %) waren in Ruhe erhöht, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck mit 35 Torr dagegen leicht erniedrigt.

Auch während der Ergometrie zeigten sich bei dem untersuchten Patientengut nur geringe Einschränkungen der pulmonalen Leistungsfähigkeit. 18 von 24 Patienten absolvierten das vorgesehene submaximale Belastungsprogramm ohne Schwierigkeiten. Nur 2 der 6 Patienten, die den vollen Untersuchungsablauf nicht schafften, boten bei den gewähl-

ten Belastungsstufen bereits Zeichen der Ausbelastung. Beide Patienten wiesen verschiedene pathologische Lungenfunktionsbefunde, wie z.B. verringerte Vital- und Diffusionskapazität und einen auffälligen Closing-Volume-Test auf.

Die Tatsache, daß weitere vier Probanden die Ergometrie vorzeitig abbrachen, ohne daß wir hierfür in den Meßergebnissen eine Erklärung fanden, führen wir auf mangelnde Leistungsbereitschaft und fehlendes Training zurück. Außer einer teilweise verständlichen Unlust der Patienten angesichts der Vielzahl der Untersuchungen auch außerhalb der Pulmonologie fiel bei einigen eine übertriebene Schonhaltung und mangelndes Selbstvertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit auf.

Die Mehrzahl der Patienten zeigte eine gute Belastbarkeit. Puls, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, respiratorischer Quotient und Sauerstoffpuls verhielten sich normal. Das Atemäquivalent und der Totraumquotient sanken im Vergleich zu dem erhöhten Ruhewert deutlich ab.

Standardbikarbonat und p_H -Wert waren in Ruhe und Belastung normal, auch die während der Ergometrie gemessenen CO_2 -Partialdrucke waren unauffällig. Während die Mittelwerte des Sauerstoffpartialdrucks ebenfalls im Normbereich lagen, war dennoch bei einigen Patienten ein deutlicher Abfall des pO_2 unter Belastung festzustellen. Bei 6 Probanden steigt die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz mit zunehmender Belastung auf Werte über 30 Torr. Bei diesen Patienten ist eine Leistungsbegrenzung von Seiten des pulmonalen Gasaustausches anzunehmen. Auffallend war, daß bei 5 dieser Personen auch eine deutliche Einschränkung der DLCO gefunden wurde.

Insgesamt kann 17 von 26 Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Erwachsenenalter eine bis auf eine leichte restriktive Ventilationsstörung weitgehend normale Lungenfunktion bescheinigt werden. Dagegen wurden bei neun Patienten deutliche Einschränkungen gefunden. Darunter waren zwei, bei denen die Belastung abgebrochen werden mußte. Bei sechs Kranken zeigte sich eine Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches mit verminderter DLCO und unter Belastung erhöhter AaDO₂. Außerdem fiel ein Patient auf mit einer mittelgradig eingeschränkten Diffusionskapazität und einem stark pathologischen Closing-Volume-Test. Er bot zwar während der Ergometrie eine normale AaDO₂, jedoch deuten erhöhte Werte von Totraumquotient und Atemäquivalent mit nur geringer Abnahmetendenz unter Belastung auf eine verminderte Effektivität der Atmung.

Von den drei jungen im ersten postoperativen Jahr untersuchten Probanden zeigte einer bis auf eine leichte Restriktion keine Lungenfunktionsstörung. Dagegen zählen die beiden anderen zu den 6 Patienten mit erhöhter AaDO₂, sowie deutlich erniedrigter Vital- und Diffusionskapazität und weisen eine stark beeinträchtigte pulmonale Leistungsbreite auf.

4.2.2 LITERATURVERGLEICH

Seit der ersten erfolgreichen Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie durch LILLEHEI et al /47/ vor zwanzig Jahren, ergab sich eine eindeutige Tendenz zu einer frühzeitigen Operation des Herzfehlers bereits in der Kindheit. Nach KLINNER /39/ ist das Vorschulalter der beste Zeitpunkt

für eine Totalkorrektur. Zwingt die Schwere der Symptomatik zu einem rascheren Vorgehen, so kann bei günstigen anatomischen Verhältnissen eine frühere Indikation für den Eingriff gestellt werden, ansonsten ist eine vorangehende Palliativoperation zu diskutieren.

Die postoperative Prognose von Patienten mit einer erfolgreich korrigierten Fallot'schen Herzfehlerkombination ist nach KIRKLIN et al /37/ und BRISTOW et al /11/ insgesamt als gut zu bezeichnen. Trotz gewisser Abweichungen von der Norm in Bezug auf die Hämodynamik des Herzens sind die Patienten in der Regel klinisch eindeutig gebessert und können auf lange Sicht ein weitgehend normales Leben führen.

Die Untersuchungen von MÜLLER-SEYDLITZ et al /59/ an unserem Patientengut ergaben in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von STRIEDER et al /83/ und BJARKE /8/ eine weitgehende Normalisierung der Herzfunktion auch in spätoperierten Fällen. Ergänzend dazu zeigen die von uns durchgeführten Lungenfunktionsanalysen eine ebenso günstige Beeinflussung der pulmonalen Situation. STRIEDER et al /83/ und BJARKE /7/ untersuchten ebenfalls die Lungenfunktion und Belastbarkeit spätoperierter Fallot-Patienten. In guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fand BJARKE eine restriktive Lungenveränderung mit einer im Mittel um 25 % verringerten Totalkapazität, aber keinen Anhalt für eine Atemwegsobstruktion. Bei submaximaler Belastung waren Sauerstoffaufnahme, Atemäquivalent und Totraumquotient normal. Die maximale Belastbarkeit war leicht, die maximale Sauerstoffaufnahme um etwa ein Drittel eingeschränkt. Bei der Mehrzahl der Patienten war die Blutgasanalyse in Ruhe und Belastung normal, 6 von 18 Patienten boten Zeichen einer intrapulmonalen Verteilungsstörung.

Auch STRIEDER et al beschreiben bei der Hälfte ihrer Patienten eine restriktive Ventilationsstörung, im Mittel stellten sie eine Vitalkapazität von 75 % des Sollwertes fest. Bei 2 von 12 fanden sie eine obstruktive Lungenveränderung. 5 von 12 Patienten zeigten eine Einschränkung der Diffusionskapazität. 7 von 12 Probanden waren voll belastbar, die übrigen schafften mehr als die Hälfte ihres Normwerts. Bei fünf Patienten war der Totraumquotient unter Belastung erhöht. Die Autoren erklären dies mit Veränderungen der Lungengefäße nach präoperativen Thrombosen oder als Folge eines lange bestehenden pulmonalen Hochdrucks nach Shuntoperationen. Bei einem Patienten fand sich unter Belastung ein deutlicher Anstieg der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz.

Insgesamt zeigten beide Untersuchungsreihen eine sehr gute Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen. Die Lungenfunktionsdiagnostik in Ruhe brachte bei den drei Patientengruppen nahezu identische Ergebnisse. Bei submaximalen Wattzahlen waren die spätoperierten Fallot-Patienten fast durchweg normal belastbar. Die leichte Einschränkung der maximalen Belastbarkeit, die beide Autoren übereinstimmend beschreiben, wurde von uns nicht untersucht. Die Tatsache, daß einzelne Probanden bei den von uns vorgesehenen submaximalen Belastungsstufen schon Zeichen der Ausbelastung boten, könnte jedoch in diese Richtung weisen.

Den ermutigenden Ergebnissen der kardiopulmonalen Funktionsdiagnostik bei Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie stehen eher enttäuschende Ergebnisse bei palliativ operierten Patienten gegenüber. ERIKSSON et al /27/ berichten bei diesen Patienten über eine beträchtliche Einschränkung der Belastbarkeit. Die von ihnen ermittelte maximale Belastung von etwa 80 Watt bei einer maximalen

Sauerstoffaufnahme von 1000 ml/min, liegt unter dem Wert, den die totaloperierten Patienten unserer Studie als höchste submaximale Stufe erreichten. Schon in Ruhe bestanden pathologische Werte für Puls, arterielle pO_2 und Atemäquivalent, die sich unter Belastung noch verschlechterten. Unter Hyperventilation betrug der pCO_2 in Ruhe 30 Torr, unter Belastung stieg er auf 49 Torr im Mittel der untersuchten Patienten.

Bei Untersuchungen an 21 shuntoperierten Fallot-Patienten kamen CRAWFORD et al /20/ zu ähnlichen Ergebnissen. Auch diese Autoren fanden eine stark beeinträchtigte Belastbarkeit ihrer Patienten, wobei der in Ruhe mit 60 Torr bereits eingeschränkte Sauerstoffpartialdruck unter Belastung weiter bis 39 Torr im Durchschnitt der belasteten Patienten abfiel. Auch bei dieser Patientengruppe zeigt sich eine leichte restriktive Ventilationsstörung (Vitalkapazität 73 % des Sollwerts). Die Diffusionskapazität betrug im Mittel 116 % des Sollwerts, was im Wesentlichen auf die hohe Hämoglobinkonzentration dieser Patienten zurückzuführen ist.

Insgesamt läßt sich sagen, daß durch die Totalkorrektur der Fallot'schen Tetralogie auch in spätoperierten Fällen eine wesentliche Besserung der kardiopulmonalen Funktion erreicht wird. Demnach ist dieser Eingriff auch im Erwachsenenalter indiziert. Dies dürfte jedoch in Zukunft nur noch in Ausnahmefällen in Frage kommen, kann man doch mit einer frühzeitigen Korrektur ähnlich gute Ergebnisse erzielen und damit die oft erheblichen Auswirkungen des Herzfehlers auf Kindheit und Jugend reduzieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im methodischen Teil der vorliegenden Arbeit werden zwei Methoden zur massenspektrometrischen Bestimmung der pulmonalen Diffusionskapazität für $C^{18}O$ vorgestellt:

- a) Einatemzugmethode DLCO-SB
- b) Rückatmungsmethode DLCO-RB

Es wird gezeigt, daß die modifizierten Methoden gegenüber den herkömmlichen Techniken verschiedene Vorteile bieten:

- bessere Reproduzierbarkeit
- verbesserte Transparenz der Messung
(leichteres Erkennen von Fehlerquellen)
- geringe Beeinflußbarkeit durch Ventilationsstörungen
(verwertbare Meßergebnisse auch bei geringer Atemstromstärke und kleinen Atemvolumina)

Aufgrund der Abweichungen von beschriebenen Methoden werden für beide Meßtechniken eigene Normalwerte mit einem Kollektiv von 162 lungengesunden Probanden erstellt. Es findet sich für beide Methoden eine starke Abhängigkeit der DLCO vom Alter der Probanden. Außerdem wird der Einfluß von Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Körperkonstitution auf die DLCO nachgewiesen. Die DLCO-SB zeigt eine starke Abhängigkeit von der Vitalkapazität. Die DLCO-RB wird durch

das Atemvolumen stark, dagegen nicht durch die Atemfrequenz beeinflusst.

Mit hohen Korrelationskoeffizienten lassen sich die erkannten Normbeziehungen durch lineare Regressionsgleichungen darstellen. Sie gelten für Erwachsene zwischen 20 und 70 Lebensjahren.

Männer: $\text{DLCO-SB} = 8.82 - 0.062 \times \text{Alter}$ $r = 0.785$
 $\text{DLCO-RB} = 5.14 - 0.038 \times \text{Alter}$ $r = 0.746$

Frauen: $\text{DLCO-SB} = 6.74 - 0.038 \times \text{Alter}$ $r = 0.745$
 $\text{DLCO-RB} = 4.26 - 0.025 \times \text{Alter}$ $r = 0.765$

(Angaben der DLCO in $\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$ bezogen auf 1 m^2 KOF)

Die simultane, praktisch verzögerungsfreie Gasanalyse mittels Massenspektrometer wird als Fortschritt ausgewiesen für die Registrierung von Ein- und Auswaschvorgängen in die Lunge. Sie ist den bisher üblichen Methoden mit langsamer Einstellzeit und getrenntem Aufbau für die einzelnen Gaskomponenten überlegen. Für die Bestimmung des CO-Gastransfers wird der Nachteil der gleichen Massenzahl von Kohlenmonoxid und Stickstoff durch Verwendung des stabilen C^{18}O -Isotops behoben. Die in dieser Arbeit beschriebene Anlage erlaubt zusätzlich die Durchführung des Closing-Volume-Tests der Stickstoffauswaschung.

Durch die Möglichkeit, die Beendigung der Totraumauswaschung und damit das Eintreten alveolärer Bedingungen in einer fortlaufenden Konzentrationskurve direkt ablesen zu können, ist eine wesentlich verbesserte Reproduzierbarkeit der Bestimmung von Residualvolumen und DLCO zu erreichen. Die C^{18}O -Methode ermöglicht auch beim Vorliegen von Ventilationsstörungen aussagekräftige Messungen des CO-Gastransfers. Die Rate falsch positiver Befunde bei der Prüfung auf eine Einschränkung der DLCO mit den üblichen Verfahren

wird in dem untersuchten Kollektiv signifikant vermindert, die Spezifität der Methode damit erhöht. Die Messung der DLCO-SB erfordert nur einen geringen Zeitaufwand, sie ist ein Indikator für den maximalen pulmonalen Gasaustausch. Die DLCO-SB wird bei normaler Atmung bestimmt, sie ist somit weniger abhängig von der Atmungsreserve und der Mitarbeit des Probanden.

Die Analyse der Lungenfunktion von 26 Patienten nach Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Erwachsenenalter ergibt in der Mehrzahl der Fälle eine geringe restriktive Ventilationsstörung; bei 17 der 26 Untersuchten wird eine verminderte Vitalkapazität gemessen. Dagegen besteht nur bei 3 dieser Personen ein Anhalt für eine Atemwegsobstruktion. Die gemessenen $C^{18}O$ -Diffusionskapazitäten befinden sich in der Nähe der unteren Normgrenze; 13 von 26 Probanden zeigen eine signifikante Einschränkung der DLCO auf weniger als 80 % ihres Altersollwertes. Ein leicht erhöhter Anstieg des Alveolarplateaus im Closing-Volume-Test bei etwa der Hälfte der Patienten deutet auf eine geringe Verteilungsstörung hin. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck war in Ruhe im Normbereich und bis auf wenige Ausnahmen auch unter Belastung stabil. 18 von 24 Patienten absolvierten das vorgesehene Belastungsprogramm mit 75 bzw. 100 Watt ohne nachweisbare Insuffizienzsymptome.

Die vorliegenden Befunde bestätigen erstmals auch mit einer umfassenden pulmonalen Diagnostik die aufgrund kardiologischer Untersuchungen gestellte optimistische Prognose der Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Erwachsenenalter. Sie stehen im Einklang mit den in der Literatur berichteten Langzeitergebnissen und im Gegensatz zu dem wesentlich ungünstigeren Verlauf nach Palliativeingriffen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Anderson, T.W.; Shephard, R.J.:
Normal values for single-breath diffusing capacity
The influence of age, body size and smoking habits
Respiration 26, 1 (1969)
- 2 Apthorp, G.H.; Marschall, R.:
Pulmonary diffusing capacity: a comparism of
breath-holding and steady-state methods using
carbone monoxide, J. Clin. Invest.40, 1775 (1960)
- 3 Ayres, S.M.; Buehler, M.E.; Armstrong, R.G.:
Diffusing capacity of the lung in pulmonary
emphysema, J. Appl. Physiol. 19, 981 (1964)
- 4 Bachofen, H.; Scherrer, M.:
Die Problematik der Diffusionskapazität der Lunge
Schweiz. med. Wschr. 102, 1061 (1972)
- 5 Becklake, M.R.; Leclerc, M.; Strobach, H.; Swift, J.:
The N₂ Closing Volume Test in Population Studies:
Sources of Variation and Reproducibility
Am.Rev. Resp.Dis.111, 141 (1975)
- 6 Bergstermann, H.; Emslander, H.P.:
Die Bedeutung der Diffusionskapazität für die
Diagnose von Lungenerkrankungen
Münch. med.Wschr. 116, 151 (1974)
- 7 Bjarke, B.:
Spirometric Data, Pulmonary Ventilation and Gas
Exchange at Rest and during Exercise in Adult
Patients with Tetralogy of Fallot
Scand. J. Resp. Disease 55, 47 (1974)
- 8 Bjarke, B.:
Oxygen uptake and cardiac output during submaximal
and maximal exercise in adult subjects with
totally corrected tetralogy of Fallot
Acta med. scand. 197, 177 (1975)
- 9 Blalock, A.; Taussig, H.B.:
The surgical treatment of malformation of the
heart in which there ist pulmonic stenosis or
pulmonary atresia
J.A.M.A. 128, 189 (1945)

- 10 Bode, F.R.; Dosman, J.; Martin, R.R.; Macklem, P.T.:
Reversibility of Pulmonary Function Abnormalities
in Smokers
Am. J. Med. 59, 43 (1975)
- 11 Bristow, J.D.; Kloster, F.E.; Lees, M.H. Menashe,
V.D.; Griswold, H.D.; Starr, A.:
Serial Cardiac Catheterizations and Exercise
Hemodynamics after Correction of Tetralogy of
Fallot
Circulation 41, 1057 (1970)
- 12 Brock, R.C.:
Pulmonary Valvulotomy for the Relief of Congenital
Pulmonary Stenosis; Report of Three Cases
Brit. Med. H. 1, 1121 (1948)
- 13 Buist, A.S.; Ross, B.B.:
Predicted values for Closing Volumes using a
Modified Single Breath Nitrogen Test
Am. Rev. Resp. Dis. 107, 744 (1973)
- 14 Buist, A.S.; Ross, B.B.:
Quantitative Analysis of the Alveolar Plateau in
the Diagnosis of Early Airway Obstruction
Am. Rev. Resp. Dis. 108, 1078 (1973)
- 15 Burki, N.K.; Barker, D.B.; Nicholson, D.F.:
Variability of the Closing Volume Measurement
in Normal Subjects
Am. Rev. Resp. Dis. 112, 209 (1975)
- 16 Burrows, B.; Kasik, J.E.; Niden, A.H.; Barclay, E.R.:
Clinical usefulness of the single-breath pulmonary
diffusing capacity test
Am. Rev. Resp. Dis. 84, 789 (1961)
- 17 Cadigan, J.B.; Marks, A.; Ellicott, M.F.; Jones, R.H.;
Gaensler, E.A.:
An analysis of factors affecting the measurement
of pulmonary diffusing capacity by the single breath
method
J. Clin. Invest. 40, 1495 (1961)
- 18 Chiang, S.T.:
Stratified inhomogeneity and regional inhomogeneity
Respiration 28, 437 (1972)
- 19 Cotes, J.E.; Hall, A.M.
The transfer factor; normal values in adults
Aus: Normal values in respiratory function in man
Panminerva Medica, Torino, 327 (1969)

- 20 Crawford, D.W.; Simpson, E.; McIlroy, M.B.:
Cardiopulmonary function in Fallot's tetralogy
after palliative shunting operations
Am. Heart J. 74, 463 (1967)
- 21 Cumming, G.; Horsfield, K.; Jones, J.G., Muir, D.C.F.:
Inhomogeneity of ventilation in normal and abnormal
lungs
aus: Form and Function in the Human Lung,
Livingstone, London (1968)
- 22 Dechoux, J.; Pivoteau, C.:
CO-Diffusion in der Lunge
Aus: Symposium Physiopathologie und Klinik der
chronischen Erkrankungen der Atemwege
Schriftenreihe Arbeitshygiene und Arbeitsmedizin
Nr. 13, Luxemburg 1971
- 23 Dinakara, P.; Solnick, P.B., Kaufmann, L.A.;
Johnston, R.E.; Blumenthal, W.S.:
The effect of anemia on pulmonary diffusing capa-
city with derivation of a correction equation
Am. Rev. resp. Dis. 102, 965 (1970)
- 24 Dollfuss, R.E.; Milic-Emili, J.; Bates, D.V.:
Regional distribution of ventilation of the lung
studied with boluses of ^{133}Xe
Resp. Physiol. 2, 234 (1967)
- 25 Emslander, P.:
Die Bedeutung zweier verbesserter Methoden zur
Bestimmung der pulmonalen Diffusionskapazität für
die klinische Routinediagnostik
Inauguraldissertation, Universität München (1975)
- 26 Englert, M.:
L'influence de l'age sur la capacité de diffusion
pulmonaire chez l'homme normal
Med. thorac. 21., 1 (1964)
- 27 Eriksson, B.O.; Bjarke, B.:
Oxygen uptake, arterial blood gases and blood
lactate concentration during submaximal and
maximal exercise in adult subjects with shunt-
operated tetralogy of Fallot
Acta med. scand. 197, 187 (1975)
- 28 Filley, G.F.; Mac Intosh, D.J.; Wright, G.W.:
Carbon monoxide uptake and diffusing capacity in
normal subjects at rest and exercise
J. Clin. Invest. 33, 530 (1954)

- 29 Forster, R.E.; Fowler, W.S.; Bates, D.V.;
van Lingen, B.:
The absorption of carbon monoxide by the lungs
during breathholding
J. Clin. Invest. 33, 1135 (1954)
- 30 Forster, R.E.:
Exchange of gases between alveolar air and pulmo-
nary capillary blood: pulmonary diffusing capacity
Physiol. Rev. 4, 37 (1957)
- 31 Fowler, W.S.:
Lung function studies: III. Uneven pulmonary
ventilation in normal subjects and in patients
with pulmonary disease
J. appl. Physiol. 2, 283 (1949)
- 32 Fruhmann, G.:
Die Bestimmung des absoluten und physiologischen
Totraums im Rahmen der klinischen Lungenfunktions-
prüfung
Zeitschr. klin. Med. 156, 421 (1961)
- 33 Hilpert, P.:
Die Änderung der Diffusionskapazität der Lunge für
CO durch die Hämoglobinkonzentration des Blutes
Respiration 28, 518 (1971)
- 34 Hunter, I.A.; Stacy, R.W.; Hitchcock, F.A.:
A mass spectrometer for continuous gas analysis
Rev. Sci. Instr. 20, 333 (1949)
- 35 Kanagami, H.; Katsura, T. Shiroishi, K. Baba, K.;
Ebina, T.:
Studies on the pulmonary diffusing capacity by the
carbon monoxide breath holding technique
I. Normal subjects; Acta med. scand. 169, 583 (1961)
- 36 Keimer, R.:
Neue Normalwerte für die DLCO-SB bei Kindern und
Erwachsenen ermittelt mit einer vollautomatischen
Meßvorrichtung
Inauguraldissertation, Universität Tübingen (1975)
- 37 Kirklin, J.W.; Wallace, R.B.; McGoon, D.C.;
Du Shane, J.W.:
Early and late results after intracardiac repair
of tetralogy of Fallot
Ann. Surg. 162, 579 (1965)

- 38 Kjellmer, I.; Sandquist, L.; Berglund, E.:
"Alveolar plateau" of the single breath nitrogen
elimination curve in normal subjects
J. appl. Physiol. 14, 105 (1959)
- 39 Klinner, W.:
Indikationsstellung, operative Technik und Er-
gebnisse bei der Korrektur der Fallot'schen
Tetralogie
Zbl. Chir. 97, 1417 (1972)
- 40 Klinner, W.:
Zur Korrektur der Fallot'schen Tetralogie
Herz/Kreisl. 7, 52 (1975)
- 41 Knudson, R.J.; Lebowitz, M.D.; Burton, A.B.;
Knudson, D.E.:
The Closing Volume Test: Evaluation of Nitrogen
and Bolus Methods in a Random Population
Am. Rev. Resp. Dis. 115, 423 (1977)
- 42 Krogh, A.; Krogh, M.:
On the rate of diffusion of carbonic oxyde into
the lungs of man
Skand. Arch. Physiol. 23, 236 (1909)
- 43 Krogh, M.:
The diffusion of gases through the lungs of man
J. Physiol. 49, 271 (1915)
- 44 Kruhøffer, P.:
Studies on the lung diffusing coefficient for
carbone monoxide in normal human subjects by means
of C¹⁴O
Act. Physiol. Scand. 32, 106 (1954)
- 45 Lawson, W.H., Jr.:
Rebreathing measurements of pulmonary diffusing
capacity for CO during exercise
J. Appl. Physiol. 29, 896 (1970)
- 46 Lewis, B.M.; Lin, T.; Noe, F.E.; Hayford-Welsing, E.J.:
The measurement of pulmonary diffusing capacity
for carbon monoxide by a rebreathing method
J. Clin. Invest. 38, 2073 (1959)
- 47 Lillehei, C.W.; Cohen, M.; Warden, H.E., Read, R.C.;
Aust, J.B.; DeWall, R.A., Varco, R.L.:
Direct Vision Intracardiac Surgical Correction
of the Tetralogy of Fallot, Pentalogy of Fallot,
and Pulmonary Atresia Defect; Report of First
Ten Cases
Ann. Surg. 142, 418 (1955)

- 48 Macklem, P.T.; Becklake, M.R.:
The Relationship between the Mechanical and Diffusing Properties of the Lung in Health and Disease
J. Clin. Invest. 42, 47 (1963)
- 49 Magnussen, H.; Holle, J.P.; Hartmann, V.;
Schoenen, J.D.:
D_{CO} at Various Breath-Holding-Times: Comparison in
Patients with Chronic Bronchial Asthma and Emphysema
Respiration 37, 177 (1979)
- 50 Mahlich, J.; Keller, R.; Herzog, H.:
Die CO-Diffusionskapazität in Ruhe nach Filley
in Abhängigkeit von der CO-Einmischzeit
Pneumonologie 150, 29 (1974)
- 51 Marks, A.; Cugell, D.W.; Cadigan, J.B.; Gaensler, E.A.:
Clinical determination of the diffusion capacity
of the lungs
Am. J. Med. 22, 51 (1957)
- 52 Martin, R.R.; Lindsay, D.; Despas, P.; Bruce, D.;
Lerouse, M.; Anthonisen, M.; Macklem, P.T.:
The Early Detection of Airway Obstruction
Am. Rev. Resp. Dis. 111, 119 (1975)
- 53 Martt, J.M.:
Pulmonary diffusing capacity in cigarette smokers
Ann. intern. Med. 56, 39 (1962)
- 54 McCarthy, D.S., Craig, D.B.; Cherniack, R.M.:
Intraindividual Variability in Maximal Expiratory
Flow-Volume and Closing Volume in Asymptomatic
Subjects
Am. Rev. Resp. Dis. 112, 407 (1975)
- 55 McCarthy, D.S.; Craig, D.B.; Cherniack, R.M.:
The Effect of Acute, Intensive Cigarette Smoking
on Maximal Expiratory Flows and the Single-Breath
Nitrogen Washout Trace
Am. Rev. Resp. Dis. 113, 301 (1976)
- 56 McFadden, E.R., Jr.; Holmes, B.; Kiker, R.:
Variability of Closing Volume Measurements in
Normal Man
Am. Rev. Resp. Dis. 111, 135 (1975)
- 57 Mittman, C.:
Nonuniform pulmonary diffusing capacity measured
by sequential CO uptake and washout
J.appl. Physiol. 23, 301 (1967)

- 58 Morton, J.W.; Ostensoe L.G.
A clinical review of the single breath method of
measuring the diffusing capacity of the lungs
Dis. Chest. 48, 44 (1965)
- 59 Müller-Seydlitz, P.M.; Krötz, J.; Theisen, K.;
Woog, P.; Reichart, B.; Brunner, L.; Klinner, W.:
Langzeituntersuchungen der Hämodynamik bei Patien-
ten nach operativer Korrektur einer Fallotschen
Tetralogie im Erwachsenenalter
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 42, 362 (1976)
- 60 Murray, J.F.:
Die normale Lunge, Kapitel 6 B: Diffusion
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1978)
- 61 Muysers, K.; Smidt, U.:
Respirations-Massenspektrometrie, Kap. 16:
Die Messung von Isotopen
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1969)
- 62 Muysers, K. Smidt, U.:
Die Bestimmung von Ventilation, Perfusion und
Diffusionskapazität der Lunge mit Hilfe der simul-
tanen Elimination von Helium, Lachgas und Kohlen-
monoxid
Ausgabe Varian Mat (1969)
- 63 Ogilvie, C.M.; Forster, R.E.; Blakemore, W.S.
Morton, J.W.:
A standardized breath holding technique for the
clinical measurement of the diffusing capacity
of the lung for carbon monoxide
J. Clin. Invest. 36, 1 (1957)
- 64 Piiper, J.:
Variations of ventilation and diffusing capacity
to perfusion determining the alveolar-arterial O_2
difference: theory
J. appl. Physiol. 16, 507 (1961)
- 65 Piiper, J.:
 O_2 -Austausch der isolierten Hundelunge im hyp-
oxischen Bereich bei Veränderungen der Erythrocyten-
konzentration und der Durchblutung
Pflügers Arch. ges. Physiol. 275, 193 (1962)
- 66 Piiper, J.; Sikand, R.S.:
Determination of DCO by the single breath method
in inhomogeneous lungs/ Theory
Resp. Physiol. 1, 75 (1966)

- 67 Potts, W.J.; Smith, S. Gibson, S.:
Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery
in certain types of congenital heart disease
J.A.M.A. 132, 631 (1946)
- 68 Reiterer, W.:
Evaluation of physical performance by rectangular-
triangular bicycle ergometry and computer-assisted
ergospirometry
Basic. Res. Cardiol. 71. 482 (1976)
- 69 Riepl, G.; Hilpert, P.:
Der Einfluß funktioneller Inhomogenitäten auf die
Single-breath-CO-Diffusionskapazität (DLCO-SB)
Respiration 31, 60 (1974)
- 70 Riepl, G.:
Effects of abnormal Haemoglobin Concentration in
Human Blood on Membrane Diffusing Capacity of the
Lung and on Pulmonary Capillary Blood Volume
Respiration 36, 10 (1978)
- 71 Rink, K.:
Die Messung der DLCO-SB mit einer vollautomatischen
Meßvorrichtung
Inauguraldissertation, Universität Tübingen (1975)
- 72 Rodarte, J.R.; Hyatt, R.E.; Westbrook, P.R.:
Determination of Lung Volume by Single- and
Multiple-Breath Nitrogen Washout
Am Rev. Resp. Dis. 114, 131 (1976)
- 73 Rodarte, J.R.; Hyatt, R.E.; Rehder, K.; Marsh, H.M.:
New Tests for the Detection of Obstructive
Pulmonary Disease
Chest 72, 762 (1977)
- 74 Ross, J.C.; Ley, G.D.; Krumholz, R.A., Rabhari, H.:
A technique for evaluation of gas mixing in the
lung studies, in cigarette smokers and non-smokers
Amer. Rev. Resp. Dis. 95, 447 (1967)
- 75 Roghton, F.W.; Forster, R.E.:
Relative importance of diffusion and chemical reac-
tion rates in determining rate of exchange of gases
in the human lung, with special reference to true
diffusing capacity of pulmonary membrane and volume
of blood in the lung capillaries
J. appl. Physiol. 11, 290 (1957)
- 76 Sackner, M.A. Greenelitch, D.; Heiman, M.S. Epstein, S.
Atkins, N.:
Am. Rev. Resp. Dis. 111, 157 (1975)

- 77 Schnellbächer, F.:
Beitrag zur Beurteilung von Lungenfunktions-
parametern und einigen leistungsphysiologischen
Meßgrößen
Prax. Pneumol. 31, 841 (1977)
- 78 Seiler, K.; Matthys, H.:
Die Ein-Atemzug-CO-Diffusionsmessung in der
klinischen Lungenfunktionsdiagnostik
Klin. Wschr. 48, 678 (1970)
- 79 Smidt, U.; Nieding, G.v., Löllgen, H.:
Neue Lungenfunktionsanalytische Methoden zur Früh-
diagnostik des Lungenemphysems
Verhdlg. Dt. Ges. Inn. Med. (1976)
- 80 Smidt, U.; Nerger, K.:
Sollwerte - Normalwerte - Referenzwerte
Aus: Lungenfunktionsdiagnostik
Herausgeber: R. Ferlinz, Dustri-Verlag,
München-Deisenhofen (1977)
- 81 Sjølvsteen, P.:
Measurement of the lung diffusing capacity for
carbone monoxide and of non-uniform ventilation
by means of a closed system
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 587 (1963)
- 82 Sjølvsteen, P.:
Measurement of lung diffusing capacity by means of
C¹⁴O in a closed system
J. Appl. Physiol. 19, 59 (1964)
- 83 Strieder, D.J.; Aziz, K.; Zaver, A.G.; Fellows, K.E.:
Exercise Tolerance After Repair of Tetralogy
of Fallot
Ann. Thorac. Surg. 19, 397 (1975)
- 84 Teculescu, D.B.; Stanescu, D.C.:
Lung Diffusing Capacity. Normal values in male
smokers and non-smokers using the breath-holding
technique
Scand. J. resp. Dis. 51, 137 (1970)
- 85 Thews, G.:
Der Gasaustausch in der Lunge unter Berücksichtigung
der Inhomogenitäten von Ventilation, Perfusion
und Diffusion
Aus: Erlanger Physiologentagung 1971,
Springer Berlin

- 86 Thomson, I.I.:
Rays of Positive Electricity
Philos. Mag. 20, 752 (1910)
- 87 Ulmer, W.T.; Reichel, G.; Nolte, D.:
Die Lungenfunktion
Thieme, Stuttgart (1970)
- 88 Wagner, P.D.; Mazzone, R.W.; West, J.B.:
Diffusing capacity and anatomic dead space for
carbon monoxide ($C^{18}O$)
J. Appl. Physiol. 31, 847 (1971)
- 89 Wasserman, K.; Whipp, B.J.:
Exercise Physiology in Health and Disease
Am. Rev. Resp. Dis. 112, 219 (1975)
- 90 Witte, J.:
Der Aussagewert der Ergometrie
Bayer. Ärzteblatt 4/78, 386 (1978)

Herzlichen Dank

Herrn Professor Dr.med. G. Fruhmann für die freundliche Überlassung des Themas und seine wertvollen Hinweise.

Den Herren Dr.med. K.H. Bergstermann und H.P. Emslander, die mir während aller Phasen meiner Arbeit mit Rat und Tag zur Seite standen.

Herrn Dr.med. P. Müller-Seydlitz für die gute Zusammenarbeit und die Überweisung der Patienten.

Den Assistentinnen des Lungenfunktionslabors Fräulein C. Stroeder, Fräulein D. Ciossek und Fräulein C. Dittrich für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen.

Meiner Ehefrau Ingrid für ihr Verständnis und die Ausführung der technischen Zeichnungen.

LEBENS LAUF

Am 17.12.1950 wurde ich als zweites Kind des Land- und Forstwirtes Lorenz Röder und seiner Ehefrau Hilde, geb. Neupert, in Pilgramsreuth, Kreis Hof/Bayern geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Selb, an dem ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte. Das zunächst an der TU München begonnene Studium der Mathematik mußte ich wegen der Einberufung zu Bundeswehr und Ersatzdienst nach zwei Semestern unterbrechen.

Im Wintersemester 1972/1973 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen für das Studium der Humanmedizin. Nach meinem Wechsel an die Universität München im Sommersemester 75 schloß ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung im Mai 1979 erfolgreich ab.

Seit Juli 1979 bin ich im Rahmen einer Stelle am Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München (Vorstand: Professor Dr. Fruhmann) vorwiegend in der Abteilung für Pulmonologie im Klinikum Großhadern tätig.

München, im Januar 1980

Wilhelm J. Röder

